Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/472/rendializat-sod-134-meq-lt-konsantre-hemodiyali
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/B05Z

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AXANUM 81 mg/20 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir sert kapsül asetilsalisilik asit ve esomeprazol enterik pelletler içerir:

Asetilsalisilik asit	81 mg
Esomeprazol magnezyum trihidrat	22.3 mg (20 mg esomeprazole eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sukroz (şeker kürelerinde)	maks. 13.7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Kırmızımsı pembe renkli gövdesi ve gri renkli kapağı olan, kapağın çevresi siyah renk ile E 20 mg ve A 81 mg baskılı iki parçalı sert jelatin kapsüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AXANUM, sürekli olarak düşük dozda asetilsalisilik asit tedavisine ihtiyacı olan ve asetilsalisilik asitle ilişkili gastrik ve/veya duodenal ülsere karşı profilaksiye gerek duyulan hastalarda anti-trombotik olarak; non-stabil anjina pektoriste ve risk altındaki (hipertansif, hiperlipidemik, diyabetik) hastalarda koroner trombozun önlenmesinde; miyokard reinfarktüs profilaksisinde; kardiyovasküler cerrahide özellikle aortokoroner by-pass ve arteriovenöz şantlarda post- operatif tromboz ve embolizmin önlenmesinde; geçici iskemik ataklarda ve inme profilaksisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
AXANUM'un yaygın olarak kullanılan dozu günde bir kez alınan 1 kapsüldür.

Uygulama şekli:
Oral yolla kullanılır. Kapsüller sıvıyla birlikte bütün olarak yutulmalıdır. Çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
AXANUM, asetilsalisilik asit bileşeni nedeniyle ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3) ve diüretikler ile birlikte tedavi uygulanacaksa, sıvı retansiyonu ve böbrek fonksiyon yetmezliği riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
AXANUM, asetilsalisilik asit bileşeni nedeniyle karaciğer sirozu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3) ve diüretikler ile birlikte tedavi uygulanacaksa, sıvı retansiyonu ve böbrek fonksiyon yetmezliği riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
AXANUM'un 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımına ilişkin veri bulunmadığından, AXANUM 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon (> 65 yaş):
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

AXANUM asetilsalisilik aside, esomeprazole, sübstitüe benzimidazollere veya herhangi bir yardımcı maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

AXANUM, çapraz reaksiyonlar nedeniyle asetilsalisilik asit veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımına astım, rinit veya ürtiker semptomlarıyla yanıt veren hastalarda kontrendikedir.

AXANUM, asetilsalisilik asit bileşeni nedeniyle, hemofili, trombositopeni, karaciğer sirozu, ağır derecede kalp yetmezliği veya böbrek fonksiyonları ağır derecede bozuk olan (glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dakikanın altında) hastalarda da kontrendikedir.

AXANUM ve nelfinavir birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Trombotik kardiyo- ve serebrovasküler olayların sürekli olarak önlenmesine duyulan ihtiyaç, mevcut klinik kılavuzlara ve ulusal yasal gerekliliklere dayalı olarak değerlendirilmelidir.

Düşük doz asetilsalisilik asit kullanan hastalarda ülserlerin oluşumu için risk faktörleri arasında geçmiş peptik ülser hastalığı öyküsü (komplikasyonları dahil); eşzamanlı antikoagülan, kortikosteroid ve/veya NSAİİ tedavisi, koroner arter hastalığı öyküsü olan 60 yaş ve üzerindeki yaş grubu, 65 yaş ve üzerindeki yaş grubu veya Helicobakter pylori enfeksiyonu varlığı yer almaktadır.

AXANUM, acil kardiyovasküler durumlarda önerilmez.

Asetilsalisilik asit
Kanama bozukluğu olan ve antikoagülan tedavisi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır. Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI) ve/veya ek antitrombosit ilaçları kullanan hastalarda da dikkatli olunmalıdır. Özellikle asetilsalisilik asit ile birlikte diüretik tedavisi gören, hafif ila orta dereceli kalp yetmezliği, böbrek veya karaciğer bozuklukları olan hastalarda sıvı retansiyonu ve böbrek fonksiyon yetmezliği riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Bilinen astımı, saman nezlesi, kronik solunum yolu hastalığı ve diğer bilinen alerjileri olan hastalarda da dikkatli olunmalıdır.

Asetilsalisilik asit düşük dozlarda verildiğinde ürik asit atılımını azaltır. Bu durum, gut hastalığına eğilimi olan hastalarda akut guta neden olabilir (bkz. bölüm 4.5).

Gastrik ve/veya duodenal ülser veya ülserle ilişkili komplikasyon öyküsü olan hastalarda düşük dozlu asetilsalisilik asit tedavisine başlanmadan önce Helicobacter pylori testi yapılması önerilmektedir, enfeksiyon varsa eradikasyon tedavisi düşünülmelidir.

Hastanın klinik durumu esomeprazol/asetilsalisilik asit tedavisi gerektirmedikçe AXANUM gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.6).

Hastalar, herhangi bir cerrahi işlem planlanmadan ve yeni bir tıbbi ürün kullanmaya başlamadan önce AXANUM kullandıklarını doktorlarına ve diş hekimlerine bildirmelidirler. Elektif cerrahinin düşünüldüğü durumlarda, AXANUM tedavisinin gerekliliği gözden geçirilmeli ve tıbbi ürünün geçici olarak kesilmesinin gerekip gerekmediği değerlendirilmelidir. Hastaların geçici olarak antitrombosit tedavisini bırakmaları gerekirse, AXANUM tedavisi cerrahiden en az 7 gün önce kesilmelidir.

Esomeprazol
Herhangi bir alarm yaratan semptomda (örn., istenmeyen ciddi kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez ya da melena) ve kuşkulanılan ya da tanısı konmuş gastrik ülser vakalarında, esomeprazol tedavisi semptomları hafifletip tanıyı geciktirebileceği için malignite şüphesi bertaraf edilmiş olmalıdır.

Uzun süre tedavi edilen hastalar (özellikle bir yıldan fazla) düzenli kontrol altında tutulmalıdır.

Esomeprazol ve atazanavirin birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5). Atazanavirin bir proton pompası inhibitörüyle kombinasyon halinde uygulanmasının zorunlu olduğuna karar verilirse, yakın klinik izleme ve atazanavir dozunun 400 mg'a yükseltilerek 100 mg ritonavirle birlikte kullanılması önerilmektedir. Bu durumda esomeprazol 20 mg'dan fazla verilmemelidir.

Esomeprazol bir CYP2C19 inhibitörüdür. Esomeprazol tedavisine başlarken veya tedaviyi bitirirken, CYP2C19 yoluyla metabolize olan tıbbi ürünlerle etkileşim potansiyeli değerlendirilmelidir. Klopidogrel ve omeprazol arasında etkileşim gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.5). Bu etkileşimin klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Önlem olarak, esomeprazol ve klopidogrelin birlikte kullanılmaması önerilmelidir. Bu nedenle bu ürün klopidogrel ile ikili antitrombosit tedavinin endike olduğu hastalarda önerilmemektedir.

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyonların görülme riskinde artışa neden olabilir (bkz. bölüm 5.1).

Bu tıbbi ürün sukroz içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sukroz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsalisilik asit

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri: ADE inhibitörlerinin hiponatremik ve hipotansif etkileri, eşzamanlı uygulanan asetilsalisilik asidin renin-anjiyotensin dönüştürücü yolağı üzerindeki dolaylı etkisi nedeniyle azaltılabilir.
Asetazolamid: Asetilsalisilik asit ve asetazolamidin birlikte kullanılması, sekresyon için renal tübüldeki rekabet nedeniyle serum asetazolamid konsantrasyonunda artışa (ve toksisiteye) neden olabilir.

Antikoagülan Tedavi/Asetilsalisilik Asit Dışındaki Trombosit Agregasyon İnhibitörleri: İlaç-ilaç etkileşimleri ve trombositler üzerindeki etki nedeniyle antikoagülasyon tedavisi gören hastalarda kanama riski daha yüksektir. Asetilsalisilik asit protein bağlanma bölgesinde bulunan varfarinle yer değiştirerek hem protrombin süresinin hem de kanama zamanının uzamasına neden olabilir. Antikoagülan tedavisi ve asetilsalisilik asit kombinasyonu, kanama riskindeki artış nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Asetilsalisilik asit ve diğer antitrombositlerin kombinasyonu kanama riskini artırmaktadır.

Antikonvülzanlar: Salisilat, proteine bağlı fenitoinin ve valproik asidin yerine geçerek toplam fenitoin konsantrasyonunun azalmasına ve serum valproik asit düzeylerinde artışa neden olabilir.

Beta Blokerler: Beta blokerlerin hipotansif etkileri, renal prostaglandinlerin inhibisyonu nedeniyle eş zamanlı asetilsalisilik asit uygulamasıyla azaltılabilir. Bu durum, böbrekteki kan akışının, tuz ve sıvı retansiyonunun azalmasına neden olur.

Diüretikler: Diüretiklerin böbrek veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalardaki etkililiği, renal prostaglandinlerin inhibisyonu nedeniyle eşzamanlı asetilsalisilik asit uygulamasıyla azaltılabilir. Bu durum, böbrekteki kan akışının, tuz ve sıvı retansiyonunun azalmasına neden olur.

Metotreksat: Salisilat, metotreksatın renal klerensini inhibe ederek, özellikle yaşlı veya böbrek yetmezliği olan kişilerde kemik iliği toksisitesine neden olabilir. Metotreksat ve salisilik asit kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır.

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ'ler): Asetilsalisilik asidin NSAİİ'lerle birlikte uygulanması, gastrik ve/veya duodenal ülser ve kanama riskini artırabilir veya böbrek fonksiyonlarının azalmasına neden olabilir.

Deneysel çalışmalardan tutarlı olmayan sonuçlar elde edilmiştir ve bu çalışmalardan bazıları ibuprofen ile asetilsalisilik asidin birlikte uygulanmasının trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisini azalttığını belirtmektedir. İbuprofenin asetilsalisilik asidin kardiyovasküler etkilerini azalttığını kanıtlayan kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Bu potansiyel etkileşimin klinik anlamlılığı belirlenmemiştir.

Kortikosteroidlerin kullanımı da üst gastrik ve/veya duodenal ülserler ve kanama riskini artırabilir.

Oral Hipoglisemikler: Orta doz asetilsalisilik asit, oral hipoglisemik ilaçların etkililiğini artırarak hipoglisemiye neden olabilir.

Ürikozürik İlaçlar (Probenesid ve Sülfinpirazon): Salisilatlar, ürikozürik ilaçların ürikozürik etkilerini antagonize eder.

Esomeprazol

Esomeprazolün diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğine etkisi
Esomeprazol ile tedavi esnasında mide asiditesinin azalmasına bağlı olarak, emilim mekanizması mide asiditesinden etkilenen tıbbi ürünlerin emilimi artabilir ya da azalabilir. Diğer asit sekresyonu inhibitörleri ya da antasitlerin kullanılması esnasında olduğu gibi, esomeprazol tedavisi sırasında da, ketokonazolün ve itrakonazolün emilimi azalabilir ve digoksin emilimi artabilir. Omeprazol (günlük 20 mg) ve digoksin ile birlikte tedavi sağlıklı bireylerde digoksinin biyoyararlanımını %10 artırmıştır (on kişiden ikisinde %30'a kadar artırmıştır).

Omeprazolün bazı proteaz inhibitörleriyle etkileşime girdiği bildirilmiştir. Bildirilen bu etkileşimlerin klinik önemi ve mekanizmaları her zaman bilinmemektedir. Omeprazol tedavisi esnasında mide pH'sının artması proteaz inhibitörlerinin emilimini değiştirebilir. Diğer olası etkileşim mekanizmaları CYP2C19'un inhibisyonu yoluyladır. Atazanavir ve nelfinavir omeprazol ile birlikte uygulandığında serum düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir ve eşzamanlı uygulama önerilmemektedir. Sakuinavir (ritonavir ile birlikte) için, omeprazol ile birlikte tedavi (günde bir kez 40 mg) esnasında serum düzeylerinin yükseldiği (%80-100) bildirilmiştir.

Omeprazol ile tedavi, darunavirin (ritonavir ile birlikte), amprenavirin (ritonavir ile birlikte), amprenavirin (ritonavir ile veya ritonavir olmadan) ve lopinavirin (ritonavir ile birlikte) farmakokinetiğini etkilememiştir.

Omeprazol ve esomeprazolün benzer farmakodinamik etkileri ve benzer farmakokinetik özelliklerinden dolayı, esomeprazol ile atazanavirin birlikte kullanılması önerilmemektedir ve esomeprazol ile nelfinavirin birlikte kullanılması kontrendikedir.

Klopidogrel
Omeprazol 80 mg ile yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, klopidogrelin aktif metabolitine maruziyet %42-46 oranında azalmıştır. Trombosit agregasyonunun ortalama inhibisyonu, klopidogrel ve omeprazol birlikte verildiği zaman %47 (24 saatte) ve %30 (5. günde) azalmıştır. Bir başka çalışmada, klopidogrel ve omeprazolün farklı zamanlarda uygulanmasının, omeprazolün CYP2C19 üzerindeki inhibe edici etkisinin neden olabileceği etkileşimleri önlemediği gösterilmiştir. Gözleme dayalı ve klinik çalışmalarda bu FK/FD etkileşiminin önemli kardiyovasküler olaylar açısından yarattığı klinik sonuçlara ilişkin tutarlı olmayan veriler bildirilmiştir. Omeprazol ve esomeprazolün benzer farmakokinetik özellikleri nedeniyle bu çalışmaların sonuçları esomeprazol için de geçerli olabilir.

CYP2C19 ile metabolize edilen tıbbi ürünler
Esomeprazol, başlıca metabolize edici enzimi olan CYP2C19 enzimini inhibe eder. Bu nedenle esomeprazol diazepam, sitalopram, imipramin, klomipramin ve fenitoin gibi CYP2C19 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığı zaman, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları artabilir ve doz azaltılması gerekebilir. Bu durum, özellikle isteğe bağlı tedavi için esomeprazol reçete edilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Bir CYP2C19 substratı olan diazepam ve esomeprazol 30 mg birlikte alındığında, diazepam klerensinde %45 azalma olmuştur. Epileptik hastalarda, fenitoin ile esomeprazol 40 mg birlikte alındığında fenitoinin çukur plazma düzeylerinde %13 artış olmuştur. Esomeprazol tedavisinin başlangıcında veya esomeprazol ile tedavi kesildiğinde fenitoin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir. Omeprazol (günde bir kez 40 mg), vorikonazol (bir CYP2C19 substratı) C_{maks} ve EAA_{τ} değerlerini sırasıyla %15 ve %41 artırmıştır.

Varfarin ile tedavi edilen hastalara, eşzamanlı esomeprazol 40 mg'ın verildiği bir klinik çalışmada koagülasyon zamanlarının kabul edilen sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Bununla birlikte pazarlama sonrası araştırmalarda, varfarin ve esomeprazol birlikte kullanıldığında klinik açıdan anlamlı INR (International Normalised Ratio) artışlarının olduğu az sayıda izole vaka bildirilmiştir. Varfarin veya diğer kumarin türevlerini kullanan hastalar birlikte esomeprazol kullanmaya başladığında ve esomeprazol tedavisi kesildiğinde hastaların izlenmesi önerilmektedir.

Sağlıklı gönüllülerde, sisaprid ile esomeprazol 40 mg birlikte verildiğinde, sisapridin plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanında (EAA) %32 artış ve eliminasyon yarılanma ömründe ($t_{1/2}$) %31 uzama gözlenmiş olsa da, sisapridin doruk plazma düzeylerinde belirgin bir artış görülmemiştir. Sisaprid tek başına verildiğinde QTc aralığında gözlenen hafif uzamanın esomeprazol ile birlikte verildiğinde artmadığı görülmüştür (bkz. bölüm 4.4).

Esomeprazolün amoksisilin ya da kinidinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Esomeprazol ile naproksen ya da rofekoksibin birlikte kullanımının değerlendirildiği kısa süreli çalışmalarda klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim belirlenmemiştir.

Diğer tıbbi ürünlerin esomeprazolün farmakokinetiğine etkisi
Esomeprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (günde iki kez 500 mg) birlikte kullanıldığında, esomeprazole maruz kalma (EAA) iki katına çıkmıştır. Esomeprazol ve CYP2C19 ile CYP3A4'ün kombine bir inhibitörünün birlikte kullanılması, esomeprazol maruziyetinin iki kattan fazla artmasına neden olabilir. CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü olan vorikonazol omeprazolün EAA_{τ} değerini %280 artırmıştır. Esomeprazol dozunun düzenli olarak ayarlanması her iki durumda da gerekmemiştir. Bununla birlikte, ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve uzun süreli tedavi endikeyse, doz ayarlaması düşünülmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
AXANUM'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Gebe kadının klinik durumu esomeprazol/asetilsalisilik asit tedavisi gerektirmedikçe AXANUM gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.6).

Gebelik dönemi
Asetilsalisilik asit
Gebeliğin altıncı ayından başlayarak, tüm prostaglandin sentez inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkilere neden olabilir:
- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon),
- Oligohidramniyozun eşlik ettiği böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu,
- Trombosit işlevinin inhibisyonu.

Gebeliğin sonunda anne ve yenidoğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:
- Kanama zamanının uzamasına ve çok düşük dozlarda dahi görülebilen bir antiagregan etkiye neden olabilir.

- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece de doğumun gecikmesine veya doğum süresinin uzamasına neden olabilir.

Tedavinin kesilmesi ile bu etki giderilebilir.

Tahmini doğum zamanından itibaren 5 gün içinde asetilsalisilik asit alımı, anne ve fetüs/yenidoğanda kanama eğilimini artırmaktadır. Gebeliğin son trimesterinde, asetilsalisilik asit dikkatli bir değerlendirme yapılmak şartıyla ve düşük dozlarda verilebilir. Asetilsalisilik asit dozu günde 150 mg'dan fazla olmamalıdır (günde sadece bir tablet). Asetilsalisilik asit, doğumun beklendiği tarihten önceki günlerde kullanılmamalıdır.

Esomeprazol
Esomeprazol için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Rasemik karışım omeprazol ile ilgili olarak, maruziyet görülen çok sayıda gebeliğe ilişkin verilerde malformasyon ya da fetotoksik etki görülmemiştir. Esomeprazol ile yapılan hayvan çalışmalarında embriyo/fetüs gelişiminde doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etki belirtilmemiştir. Rasemik karışım ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelikte, doğum sırasında ya da doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etki göstermemiştir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Emziren annelerde esomeprazol ve asetilsalisilik asit kombinasyonuna yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Asetilsalisilik asidin sınırlı miktarlarda anne sütü ile atıldığı bilinmektedir.

Esomeprazolün anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emziren annelerde esomeprazole yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Emzirmenin bebeğe yararı ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak emzirmenin kesilmesi ya da AXANUM tedavisinin kesilmesi/tedaviden kaçınılması yönünde karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Prostaglandin sentezini inhibe eden tıbbi ürünlerin ovulasyon üzerindeki etkisi ile kadın fertilitesinde bozukluğa neden olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Tedavinin kesilmesi ile bu etki giderilebilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AXANUM'un araç veya makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Hastalarda klinik program, doktorun talimatına göre 75 mg ila 325 mg arasında değişen düşük doz asetilsalisilik asit ve esomeprazolün serbest kombinasyonu verilerek uygulanmıştır. Genel popülasyon çalışmasında (n=2100), asetilsalisilik asit ve esomeprazol etkin maddelerinin her birine ait iyi bilinen güvenlilik profilleri ile karşılaştırıldığında, serbest kombinasyon tedavisi sırasında yeni güvenlilik bulguları tespit edilmemiştir.

Düşük doz asetilsalisilik asit ve esomeprazolün serbest kombinasyonuyla tedavi süresince en yaygın bildirilen advers ilaç reaksiyonları; diyare, abdominal ağrı, konstipasyon, dispepsi, flatulans ve bulantı/kusmadır. Birçok vakada, sürekli tedavi ile advers olaylar ortadan kalkmıştır.

Advers reaksiyonların özeti
Advers reaksiyonlar, görülme sıklığı ve sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

AXANUM
Klinik çalışmalarda düşük doz asetilsalisilik asit (75-325 mg/gün) ve esomeprazol (20-40 mg/gün) serbest kombinasyonunu kullanan hastalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlar bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn., ateş, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon/şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Periferik ödem, gut, hipoglisemi

Seyrek: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıkları
Yaygın olmayan: İnsomnia

Seyrek: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik, parestezi, somnolans

Seyrek: Tat alma bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Kulak çınlaması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: Rinit, astım, epistaksis

Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Abdominal ağrı, diyare, dispepsi, flatulans, bulantı/kusma, konstipasyon

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Seyrek: Gastrik ülser, duodenal ülser, stomatit, gastrointestinal kandidiyazis

Hepato-bilier hastalıkları
Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış

Seyrek: İkterli ya da iktersiz hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Dermatit, pruritus, ürtiker, döküntü

Seyrek: Alopesi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Seyrek: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Seyrek: Kırıklık

Asetilsalisilik asit
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlarda asetilsalisilik asit kullanan hastalarda ayrıca aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlar bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Mikrositik anemi

Psikiyatrik hastalıkları
Çok seyrek: Konfüzyon

Vasküler hastalıkları
Yaygın olmayan: Spontan kanama, ciddi kanama reaksiyonları

Gastrointestinal hastalıkları
Seyrek: Diş eti kanaması, ciddi gastrointestinal kanama

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok seyrek: Eritema multiforme

Böbrek ve idrar hastalıkları
Seyrek: Böbrek fonksiyon bozuklukları

Araştırmalar
Yaygın: Kanama zamanında uzama

Esomeprazol
Enterik kaplı esomeprazol için yapılan klinik çalışma programında ve/veya pazarlama sonrası kullanım esnasında aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları tespit edilmiş veya bu reaksiyonlardan şüphelenilmiştir. Bu reaksiyonların doz ile bağlantılı olmadığı saptanmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Lökopeni

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıkları
Seyrek: Ajitasyon, konfüzyon

Çok seyrek: Agresyon, halüsinasyonlar

Göz hastalıkları
Seyrek: Bulanık görme

Hepato-bilier hastalıkları
Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği, karaciğer ensefalopatisi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Fotosensitivite

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok seyrek: Adale güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar hastalıkları
Çok seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Seyrek: Hiperhidroz

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Asetilsalisilik asit
Asetilsalisilik asit ile doz aşımından birkaç saat sonra ortaya çıkan semptom ve belirtiler aşağıdaki şekildedir:

- Sersemlik, kulak çınlaması, işitme bozukluğu, irritasyon, anksiyete, halüsinasyonlar, tremor, asteriksis, hiperventilasyon, susama, döküntü, terleme, bulantı, kusma, abdominal ağrı.
- Ağır vakalarda bilinç kaybı ile seyreden konvülziyonlar, koma, hipertermi.
- Erişkinlerde başlangıçta respiratuvar alkaloz.
- Çocuklarda ve hem erişkinlerde hem de çocuklarda yüksek dozlardan sonra metabolik asidoz.
- Hiperglisemi veya hipoglisemi (çocuklarda).
- Dehidratasyon, potasyum eksikliği, oliguri, hemorajik olaylar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pankreatit, pulmoner ödem, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği.

Doz aşımı durumunda aşağıdaki işlemler uygulanmalıdır:
- Kusturma veya gastrik lavaj.
- Tekrarlı aktif kömür uygulaması.
- Laksatif.
- Rehidratasyon, metabolik alkalozun ve elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi.
- Tıbbi ürünün eliminasyonunu artırmak için mümkünse alkali diürezi sürdürmeye yetecek miktarda intravenöz olarak infüzyon yoluyla bikarbonat çözeltisi verilmelidir.
- Metabolik asidozu kontrol altına almak için glukoz verilmelidir.
- Koagülasyon durumu takip edilmelidir. Kan transfüzyonu veya trombosit konsantresi, taze plazma ve K vitamini verilmesi gerekebilir.
- Ciddi vakalarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz uygulanması gerekebilir.
- Semptomatik hipertermi, pulmoner ve beyin ödemi tedavisi.

Esomeprazol
Kasıtlı olarak esomeprazol doz aşımı (günde 240 mg'ı aşan dozlara ilişkin sınırlı deneyim) ile ilişkili olarak tanımlanan semptomlar geçicidir. Esomeprazol 80 mg'ın tek doz şeklinde uygulanmasıyla doz aşımı vakası görülmemiştir. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur. Esomeprazol plazma proteinine yüksek ölçüde bağlandığından diyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz. Her doz aşımı vakasında olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalı ve genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörleri (heparin hariç)
ATC kodu: B01AC56

Etki mekanizması:
Asetilsalisilik asit
Asetilsalisilik asit, tromboksan A2'nin siklik endoperoksit prekürsör maddesini üreten enzim olan siklooksijenazın etki bölgesinin yakınında kovalan, geri dönüşümsüz bir serin asetilasyonuyla eikosanoid tromboksan A2 oluşumunu inhibe eder.

Tromboksan A2, kısa ömürlü bir trombosit agregasyon indükleyicisi ve güçlü bir vazokonstriktördür.

Plateletler, yeni enzim sentezleyemediklerinden, etkileri yaşam süreleri (7-10 gün) boyunca devam etmektedir.

Asetilsalisilik asidin arteriyel tromboembolideki profilaktik ve terapötik etkisi, bu etkiye bağlıdır. Trombosit agregasyonunu inhibe etmek için gereken doz, analjezik veya antiinflamatuvar doz düzeyinden oldukça düşüktür. Tromboksan A2 sentezinin sürekli inhibisyonunu sağlamak için günlük 75 mg asetilsalisilik asit dozu uygundur.

Asetilsalisilik asit renal prostaglandin sentezini inhibe eder. Bu etki, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda anlamlı değildir. Değişen plazma hacimleriyle karakterize durumların görüldüğü hastaların yanı sıra kronik böbrek, kalp veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda prostaglandin sentezinin inhibisyonu akut böbrek yetmezliğine, sıvı retansiyonuna ve kalp yetmezliğine neden olabilir.

Esomeprazol
Esomeprazol, omeprazolün S-izomeridir ve mide asit sekresyonunu hedefe yönelik özgün bir etki mekanizmasıyla azaltır. Esomeprazol, pariyetal hücrelerdeki asit pompasının spesifik bir inhibitörüdür. Omeprazolün, hem R- hem de S- izomerleri benzer farmakodinamik aktivite gösterir.

Etki mekanizması ve yeri
Esomeprazol, zayıf bir bazdır, pariyetal hücre sekretuvar kanaliküllerinin yüksek oranda asidik ortamında konsantre edilir ve aktif formuna çevrilir, H^+K^+ - ATPaz enzimini (asit pompası) inhibe eder ve böylece gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit sekresyonu inhibe edilir.

Mide asit salgısına etkisi
Esomeprazol 20 mg ve 40 mg oral yoldan alındıktan sonraki bir saat içinde etkisini gösterir. Günde bir kez 20 mg esomeprazol 5 gün süreyle tekrarlanan dozlar şeklinde alındığında, pentagastrin ile uyarılan doruk asit salgılanma düzeyi ortalamasında, 5. günde ilaç alındıktan 6-7 saat sonra %90 azalma sağlanır.

Esomeprazol, semptomatik gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) olan hastalarda beş gün boyunca oral yoldan 20 mg ve 40 mg dozlarda alındığında, 24 saat boyunca sırasıyla ortalama 13 ve 17 saat süre ile mide içi pH'sının 4'ün üstünde kalmasını sağlar. En az 8, 12 ve 16 saat süre ile mide içi pH'sı 4'ün üzerinde kalan hastaların oranı, esomeprazol 20 mg için sırasıyla %76, %54 ve %24 ve esomeprazol 40 mg için sırasıyla %97, %92 ve %56'dır.

Plazma konsantrasyonu için değişken parametre olarak EAA kullanıldığında asit sekresyonu inhibisyonu ile ilaca maruz kalma arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Asit inhibisyonunun terapötik etkileri
Esomeprazol 20 mg veya 40 mg'ın düşük doz asetilsalisilik asit (75-325 mg) ile birlikte uygulanması, risk altındaki hastalarda (geçmiş ülser hastalığı öyküsü, koroner arter hastalığı öyküsü olan 60 yaş ve üzerindeki yaş grubu, 65 yaş ve üzerindeki yaş grubu) düşük doz asetilsalisilik asit tedavisiyle ilişkili gastrik ve/veya duodenal ülserlerinin önlenmesinde plasebodan anlamlı derecede daha etkili olmuştur.

Asit inhibisyonuna bağlı diğer etkiler
Antisekretuvar tıbbi ürünlerle tedavi esnasında asit sekresyonunun azalmasına bağlı olarak, serum gastrin düzeyi yükselir.

Esomeprazol ile uzun süreli tedavide, muhtemelen serum gastrin düzeylerindeki artışa bağlı olarak bazı hastalarda enterokromafin-benzeri hücrelerde (Enterochromaffin-like cells, ECL) artış görülmüştür.

Antisekretuvar tıbbi ürünler ile uzun süreli tedavi sırasında gastrik glandüler kistlerin görülme sıklığında bir miktar artış bildirilmiştir. Bu değişiklikler asit sekresyonu inhibisyonunun fizyolojik bir sonucu ortaya çıkan benign ve geri dönüşlü değişikliklerdir.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan mide asiditesi, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini hafifçe artırabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Asetilsalisilik asit
Emilim ve Dağılım:
Asetilsalisilik asit, asıl olarak ince bağırsağın üst kısmından ve ayrıca mideden emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 40 dakika içinde ulaşılır. Asetilsalisilik asit, 30 dakikalık yarı ömürle salisilik aside hidroliz olur. Asetilsalisilik asidin hidrolizi plazma, karaciğer ve eritrositlerde gerçekleşir. Salisilik asit, terapötik dozlarda %80 oranında albumine bağlanır.

Eliminasyon:
Salisilik asidin yarı ömrü doza bağlıdır; ancak 3 g'ın altındaki dozlarda genellikle 2-3 saattir. Salisilik asit ve metabolitleri idrarla atılmaktadır.

Esomeprazol
Emilim:
Esomeprazol aside dayanıksızdır ve bu nedenle ağız yolundan enterik kaplı granüller halinde alınır. *In vivo* olarak R-izomer'e dönüşümü ihmal edilebilir düzeydedir. Esomeprazol oral yoldan alındıktan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 3 saat sonra ulaşılır**.** Esomeprazol 40 mg'ın tek doz olarak verilmesinden sonra mutlak biyoyararlanımı %64 olup, günde tek doz olarak tekrarlanan dozlar kullanıldığında biyoyararlanımı %89'a yükselir. Bu değerler esomeprazol 20 mg için sırasıyla %50 ve %68'dir. Sağlıklı bireylerde görünür dağılım hacmi kararlı durumda yaklaşık 0.22 L/kg vücut ağırlığıdır. Yiyecekler esomeprazolün emilimini geciktirir ve azaltır. Buna karşılık bu durum esomeprazolün mide asiditesine olan etkisini anlamlı düzeyde değiştirmez.

Dağılım:
Esomeprazol plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon ve Eliminasyon:
Esomeprazol sitokrom P450 sistemi (CYP) ile tamamen metabolize olur. Esomeprazol metabolizmasının büyük bir bölümü polimorfik CYP2C19'a bağlıdır ve CYP2C19 esomeprazolün, hidroksi ve desmetil metabolitlerinin oluşumundan sorumludur. Esomeprazolün metabolizmasının geri kalanı başka bir spesifik izoform olan CYP3A4'e bağlıdır ve CYP3A4 plazmadaki temel metabolit olan esomeprazol sülfon oluşumundan sorumludur.

Aşağıdaki parametreler CYP2C19 enziminin etkin olduğu bireylerdeki (hızlı metabolizörler) farmakokinetiği yansıtmaktadır:

Total plazma klerensi tek dozdan sonra 17 L/saat ve tekrarlanan uygulamalardan sonra 9 L/saattir. Plazma eliminasyon yarı ömrü günde tek doz şeklinde tekrarlanan dozlardan sonra 1.3 saattir. Esomeprazolün tekrarlanan kullanımı ile plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanı (EAA) artar. Bu artış doz ile bağlantılıdır ve tekrarlanan kullanımlardan sonra doğrusal olmayan doz-EAA ilişkisiyle sonuçlanmaktadır. Zaman ve doz bağımlılığı, esomeprazol ve/veya sülfon metabolitinin CYP2C19 enzimini inhibe etmesi nedeni ile ilk

geçiş metabolizması ve sistemik klerensteki azalmaya bağlı olabilir. Esomeprazol doz aralıklarında tamamen plazmadan uzaklaştırılır ve günde tek doz uygulamasında birikim eğilimi göstermez.

Esomeprazolün majör metabolitlerinin mide asidi sekresyonuna etkileri yoktur. Oral olarak alınan esomeprazol dozunun metabolitlerinin, %80'i idrarla, geri kalanı feçesle atılır. Ana ilacın %1'den azı idrarda bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler
İnsan nüfusunun yaklaşık %3 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir ve bunlara "yavaş metabolizörler" denir. Bu tür kişilerde esomeprazolün metabolizması, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile katalize edilmesi şeklindedir. Bu kişilerde günde bir kez 40 mg esomeprazolün tekrarlayan dozlarda kullanılmasından sonra plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki ortalama alanı, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (hızlı metabolizörler) %100 daha yüksektir. Ortalama doruk plazma konsantrasyonları %60 kadar artmıştır.
Bu bulguların AXANUM'un pozolojisine etkisi yoktur.

Esomeprazolün metabolizması yaşlı bireylerde anlamlı bir değişiklik göstermez (71-80 yaş). Esomeprazol 40 mg'ın tek doz olarak verilmesinden sonra plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki ortalama alanı kadınlarda erkeklerden yaklaşık %30 daha yüksektir. Tekrarlanan tek dozluk kullanımdan sonra cinsiyetler arasında fark görülmemiştir. Bu bulguların AXANUM'un pozolojisine etkisi yoktur.

Esomeprazolün metabolizması hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda bozulabilir. Ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma hızı azalır ve esomeprazolün plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanı iki katına çıkar. Bu nedenle ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda maksimum 20 mg'lık doz aşılmamalıdır. Günde tek doz kullanım sırasında esomeprazol ve metabolitleri birikim eğilimi göstermez.

Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarla ilgili çalışma yoktur. Böbreklerin, esomeprazolün kendisinden değil, metabolitlerinin atılımından sorumlu olmasından dolayı, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda esomeprazol metabolizmasının değişmesi beklenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Asetilsalisilik asit
Tek doz çalışmaları, asetilsalisilik asidin oral toksisitesinin düşük olduğunu göstermiştir. Tekrarlanan doz toksisite çalışmaları, sıçanlarda günde 200 mg/kg'a kadar olan dozların iyi tolere edildiğini, köpeklerin muhtemelen NSAİİ'lerin ülserojenik etkilerine karşı gösterdikleri yüksek duyarlılık nedeniyle daha duyarlı olduklarını göstermiştir. Asetilsalisilik asit ile ilgili herhangi bir genotoksisite veya klastojenisite sorunu bulunmamıştır. Asetilsalisilik asit ile resmi karsinojenisite çalışması yapılmamış olmasına karşın, asetilsalisilik asidin tümör oluşumunu tetikleyen bir madde olmadığı gösterilmiştir. Üreme toksisitesi verileri, asetilsalisilik asidin çeşitli laboratuar hayvanları üzerinde teratojenik olduğunu göstermektedir. Hayvanlarda, prostaglandin sentezi inhibitörü kullanılmasının implantasyon öncesi ve sonrasındaki kaybı ve embriyo-fetal letaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, organogenetik dönem boyunca prostaglandin sentezi inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyon dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidansının arttığı bildirilmiştir.

Esomeprazol
Klinik öncesi çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi gibi konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için belirgin herhangi bir tehlike bildirmemektedir. Rasemik karışım ile sıçanlarda yapılan karsinojenisite çalışmalarında, gastrik ECL-hücre hiperplazisi ve karsinoidler görülmüştür. Sıçanlarda görülen bu gastrik etkiler, gastrik asit oluşumunun azalmasına bağlı olan devamlı ve belirgin hipergastrinemi sonucu ortaya çıkmıştır ve sıçanların gastrik asit sekresyonu inhibitörleri ile uzun süreli tedavisinden sonra görülmektedir.

Esomeprazol ve asetilsalisilik asit
Köpekler üzerinde yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmasında üç ay boyunca oral yoldan esomeprazol ve asetilsalisilik asit kombinasyonu uygulaması sadece aditif etkilerle sonuçlanmıştır. Bu çalışmada yeni veya beklenmedik toksikolojik bulgular elde edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol monostearat 40-55
Hidroksipropilselüloz
Hipromelloz
Magnezyum stearat
Metakrilik asit-etil akrilat kopolimer (1:1) dispersiyonu %30 (sodyum dodesil sülfat ve polisorbat 80 içerebilir)
Polisorbat 80
Sodyum stearil fumarat
Şeker küreleri (sukroz ve mısır nişastası içerir)
Talk
Trietil sitrat
Düşük sübstitüe hidroksipropilselüloz
Jelatin
Kırmızı demir oksit (E172)
Siyah demir oksit (E172)
Titanyum dioksit (E171)
Potasyum hidroksit
Şellak
Propilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 10 kapsüllük alüminyum/alüminyum blister ambalaj.
Blister içinde 30 ve 90 kapsüllük ambalaj boyutları.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok Kat: 3-4 Levent –İstanbul
Tel: (0 212) 317 23 00
Faks: (0 212) 317 24 05

8. RUHSAT NUMARASI

134/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.11.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ