Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/33/acefor-10mg-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09AA09

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACEFOR 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fosinopril sodyum 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz, susuz 131 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz veya hemen hemen beyaz, yuvarlak, bir yüzü çentikli ve bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon: ACEFOR hipertansiyon tedavisinde endikedir. Tek başına, ya da tiyazid diüretikler gibi başka bir antihipertansif ajan ile kombine kullanılabilir.

Kalp Yetersizliği: ACEFOR kalp yetersizliği tedavisinde bir diüretikle kombine kullanılır. Bu hastalarda fosinopril, semptomları geçirir ve egzersiz toleransını artırır, kalp hastalığının ciddiyetini azaltır ve kalp yetersizliğinden dolayı hastaneye kaldırılma oranını düşürür.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon: Tedaviden önce, hastanın daha önce kullandığı antihipertansif ilaçlar, kan basıncı düzeyi, tuz ve/veya sıvı kısıtlamaları ve diğer klinik şartlar hakkında bilgi edinmek yararlıdır. Mümkünse, hasta ACEFOR'a başlamadan birkaç gün önce daha önce kullandığı antihipertansif ilacı kesmelidir.

Doktor tarafından başka türlü tavsiye edilmediği takdirde, ACEFOR'un başlangıç dozu günde bir defa 10 mg'dır. Tedavi kan basıncındaki değişikliklere göre ayarlanmalıdır. Genel doz günde bir defa 10-40 mg'dır. Kan basıncı ACEFOR ile yeterince kontrol altına alınamadığında, bir diüretik ilavesi yapılabilir.

Diüretik tedavisi gören hastaya ACEFOR uygulanacağı zaman, tedavi tıbbi denetim altında başlatılmalı ve ilk birkaç saat kan basıncı stabil oluncaya kadar dikkatle izlenmelidir.

Hipotansiyonu engellemek için, ACEFOR'a başlamadan iki ya da üç gün önce diüretik tedavisi kesilmelidir.

Kalp Yetmezliği: ACEFOR'un tavsiye edilen başlangıç dozu günde bir defa 10 mg'dır. Tedaviye başlarken hasta yakından izlenmelidir. Eğer ACEFOR'un başlangıç dozu iyi tolere edilirse, klinik cevaba göre doz her hafta artırılarak günde tek doz 40 mg'a kadar yükseltilebilir. Başlangıç dozundan sonra görülen tansiyon düşüklüğü dikkatle tedavi edilirse doz ayarlaması yapılması gerekmez. ACEFOR bir diüretik ile beraber kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

ACEFOR tablet yeterli miktarda (örneğin bir bardak) su ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Fosinoprilat her iki yoldan da atıldığı için böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapmak genelde gereksizdir.

Pediyatrik popülasyon: ACEFOR'un 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon: 65 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlanması gerekmemektedir *(bkz. bölüm 4.4).*

4.3. Kontrendikasyonlar

Fosinopril sodyum veya diğer anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

ACEFOR, gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anafilaktoid ve Muhtemelen Buna Bağlı Reaksiyonlar:

Tahminen anjiotensin-dönüştürücü enzimlerinin endojen bradikininin degradasyonu için gerekli olması nedeniyle, fosinoprili de içerecek şekilde ACE inhibitör tedavisi gören hastalarda öksürük gibi rölatif olarak hafif (bkz. Uyarılar ve önlemler, öksürük) ile aşağıda belirtilen çeşitli ciddi advers etkiler görülür.

Baş ve Boyunda Anjioödem: Fosinopril dahil ACE inhibitör tedavisi gören hastalarda ekstremitelerde, yüzde, dudaklarda, müköz membranlarda, dilde, glottiste ya da larenkste anjioödem görülmüştür. Anjioödem, dil, glottis ve larenkste olduğu takdirde havayolu tıkanıklığı gelişebilir ve fatal olabilir. Acil tedavi için derhal 1:1000 epinefrin solüsyonu subkutan yoldan uygulanmalıdır ancak tedavi bununla sınırlı değildir. Yüz, ağız mukozası, dudaklar ve ekstremiteler ile sınırlı şişme çoğunlukla fosinoprilin kesilmesi ile düzelir; bazı vakalarda tıbbi tedavi gerekir.

İntestinal Anjioödem: ACE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda seyrek olarak intestinal anjioödem bildirilmiştir. Bu hastalarda karın ağrısı (bulantı ve kusma ile birlikte veya tek başına) gözlenmiştir; bazı vakalarda yüz anjiyoödemi hikayesi yoktur ve C-1 esteraz seviyeleri normaldir. Anjioödem tanısı, karın CT tarama veya ultrasonu içeren prosedürler ile

ya da cerrahi sırasında konulur ve ACE inhibitörü kesildiğinde belirtiler ortadan kalkar. ACE inhibitörü alan ve karın ağrısı gözlenen hastaların ayırt edici tanısına intestinal anjioödem dahil edilmelidir.

Desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar: Diğer bir ACE inhibitörü olan enalaprili alırken aynı zamanda himenoptera zehiri ile desensitizasyon tedavisi gören iki hastada hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir. Aynı hastalarda, ACE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlar görülmemişir ancak yanlışlıkla yeniden zehire maruz kaldıklarında reaksiyonlar yeniden ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, ACE inhibitörleri ile tedavi gören hastalara bu gibi desensitizasyon prosedürleri uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Yüksek-akımlı diyaliz/lipoprotein aferezi membranı teması sırasında anafilaktoid reaksiyonlar: ACE inhibitörleri ile tedavi sırasında yüksek akımlı diyaliz membranları ile hemodiyaliz uygulanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Dekstran sülfat absorpsiyonuyla düşük-dansiteli lipoprotein aferezi uygulanan hastalarda da anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda, değişik tipte bir diyaliz membranı veya değişik bir ilaç sınıfı kullanılması dikkate alınmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz: ACE inhibitörlerinin agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna yol açtığına dair raporlar çok azdır; bu gibi vakalar daha ziyade böbrek yetmezliği olan ve özellikle aynı zamanda sistemik lupus eritematozus ya da skleroderma gibi kollajen vasküler hastalığı olan hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda lökosit sayısı izlenmelidir.

Hipotansiyon: Fosinopril sodyum komplike olmayan hipertansiyon vakalarında ender olarak hipotansiyona sebep olmuştur. Diğer ACE inhibitörlerinde olduğu gibi, diüretik tedavisi gören ve/veya tuz/volüm eksikliği olan, ya da diyalize giren hastalarda semptomatik hipotansiyon görülme olasılığı daha yüksektir. Fosinopril tedavisine başlamadan önce volüm ve/veya tuz eksikliği düzeltilmelidir. Tuz ve/veya volüm replasmanından sonra dozlar güçlük çıkmadan verilebildiğinden geçici hipotansif yanıt bir kontrendikasyon değildir.

Konjestif kalp yetmezliği ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ACE inhibitör tedavisi aşırı hipotansiyona neden olabilir. Bu durumda oligüri ve/veya azotemi, ender olarak da akut böbrek yetmezliği görülebilir. Bu gibi hastalarda, ACEFOR tedavisi sıkı tıbbi denetim altında başlatılmalıdır; hastalar tedavinin ilk iki haftası boyunca ve fosinopril ya da diüretik dozunun her artırılışında yakından izlenmelidir. Diüretiklerle yoğun olarak tedavi edilen veya hiponatremik olan kan basıncı normal ya da düşük olan hastalarda diüretik dozunun düşürülmesi dikkate alınmalıdır.

Hipotansiyon tek başına fosinopril tedavisini kesmek için bir sebep değildir. Kalp yetmezliğinde fosinopril sodyum tedavisine başlanmasıyla sistemik kan basıncında bir miktar düşme olması sık ve arzu edilen bir gözlemdir. Erken tedavi döneminde bu düşmenin derecesi en büyüktür; bu etki bir iki hafta içinde stabilize olur ve genellikle terapötik etkinlikte bir düşme olmadan tedavi öncesi düzeylere geri döner.

Fetal/Neonatal Morbidite ve Mortalite: İkinci ve üçüncü trimesterlerde gebelikte kullanıldığında, ACE inhibitörleri gelişmekte olan fetüste hasara ve hatta ölüme neden olabilir. Gebelik saptandığında, ACEFOR olabildiğince çabuk kesilmelidir.
Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri sırasında ACE inhibitörlerinin kullanımı hipotansiyon, neonatal kafatası hipoplazisi, anüri, reversibl ya da irreversibl böbrek yetmezliği, ve ölüm dahil fetal ve neonatal yaralanma ile bağlantılı bulunmuştur. Tahminen azalan fetal böbrek fonksiyonunun bir sonucu olarak oligohidramnios da rapor edilmiştir; bu şartlar altındaki oligohidramnios fetal kol ve bacak kasılmaları, kranofasyal deformiteler, ve hipoplastik akciğer gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir. Prematürite, intrauterin gelişmede gecikme ve patent ductus arteriosus da rapor edilmiştir.
Sadece birinci trimestrda intrauterin ACE inhibitörüne maruz kalan hastalarda bu yan etkilerin ortaya çıkmadıkları düşünülmektedir. Embriyoları ve fetusları sadece birinci trimestrda ACE inhibitörlerine maruz kalan annelere bu bilgi verilmelidir. Buna rağmen, hastalar gebe kaldıkları zaman, doktorlar ACEFOR kullanımını mümkün olan en kısa süre içinde kesmek için ellerinden gelen gayreti göstermelidirler.
Seyrek olarak (muhtemelen her bin gebelikten birinden daha seyrek) ACE inhibitörü tedavisine bir alternatif bulunamayacaktır. Bu ender vakalarda, annelere fetuslarına gelebilecek potansiyel zararlar açıklanmalı ve intramniyon ortamı değerlendirmek için ultrason muayeneleri yapılmalıdır. Eğer oligohidramnios gözlenirse, anne için yaşam-kurtarıcı olduğu düşünülmediği sürece ACEFOR kesilmelidir. Gebeliğin haftasına göre, kontraksiyon stress testi (CST), non-stress test (NST) ya da biofizik profil (BPP) uygun olabilir. Ancak, hastalar ve doktorlar fetus irreversibl yara almadan oligohidramniosun ortaya çıkmama ihtimali olduğunun bilincine varmalıdırlar.
Uterus içi ACE inhibitörü almış olan infantlarda hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi olup olmadığı yakından gözlenmelidir. Eğer oligüri ortaya çıkarsa, dikkatler kan basıncının ve böbrek perfüzyonunun desteklenmesine yoğunlaştırılmalıdır. Kan transfüzyonu ya da dializ hipotansiyonu geri dönüştürmek ve/veya bozulan böbrek fonksiyonunu düzeltmek için gerekebilir.
Fosinopril yetişkinlerde sirkülasyondan hemodializ ve peritoneal dializ ile iyi dialize edilemez. Neonatal sirkülasyondan fosinoprili uzaklaştırmak için herhangi bir prosedürle herhangi bir deneyim yoktur.
ACE inhibitörlerine alternatif bir tedavinin bulunamadığı ender durumlarda, ilacın fetusa olası zararları hakkında anne bilgilendirilmeli ve intraamniotik ortam izlenmelidir. Anne karnındayken ACE inhibitörlerine maruz kalan çocuklarda hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemiye dikkat etmek gerekir. Eğer oligüri meydana gelirse, kan basıncı ve böbrek perfüzyonu desteklenmelidir.

Karaciğer Yetmezliği: Nadiren, ACE inhibitörlerinin kullanımı sırasında kolestatik sarılıkla başlayan ve fulminan hepatik nekroz ve (bazen) ölüme ilerleyen bir sendrom gelişebilir. Bu sendromun mekanizması anlaşılmış değildir. ACE tedavisi görmekteyken sarılık olan ya da

karaciğer enzimleri dikkati çekecek kadar yükselen hastalar ACE inhibitörünü bırakmalı ve uygun-tedaviye başlamalıdırlar.
Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda fosinoprilin plazma düzeyleri yükselebilir. Alkolik veya biliyer sirozu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, fosinoprilatın görünen toplam vücut klerensi azalmış ve plazma EAA yaklaşık olarak iki katına çıkmıştır.

Böbrek Yetmezliği: Bir ya da her iki böbrekte renal arter stenozu olan hipertansif hastalarda, ACE inhibitör tedavisi sırasında kan üre azotu ve serum kreatinini artabilir. Bu artışlar çoğunlukla tedavinin kesilmesiyle birlikte geri dönüşlüdür. Bu hastalarda, tedavinin ilk iki haftası böbrek fonksiyonları izlenmelidir.
Görünürde önceden mevcut bir böbrek damar hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda fosinopril bir diüretikle birlikte verildiğinde çoğunlukla minör veya geçici olan kan üre azotu ve serum kreatinin artışları gelişir. Bu etki önceden mevcut böbrek hastalığı olan hastalarda daha olasıdır. ACEFOR dozajının azaltılması gerekebilir.
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe etmenin bir sonucu olarak, duyarlı olan bazı bireylerde böbrek fonksiyonlarında değişiklikler beklenebilir. Böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olabilen şiddetli konjestif kalp yetmezliği hastalarında bir ACE inhibitörüyle tedavi oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadiren akut böbrek yetmezliği ve/veya ölümle bağlantılı olabilir.

Hiperkalemi: Fosinopril dahil, ACE inhibitörü tedavisi gören bazı hastalarda serum potasyum seviyelerinde artışlar gözlemlenmiştir. Hiperkalemi riski daha ziyade böbrek yetmezliği, diabetes mellitus gibi rahatsızlıkları olan ve aynı zamanda potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyesi, potasyum tuzu içeren maddeler ya da serum potasyumunun artırabilecek diğer ilaçları (örneğin, heparin) alan hastaları kapsamaktadır.

Öksürük: Fosinopril dahil ACE inhibitörlerinin kullanımıyla öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak öksürük nonprodüktif ve persistan olup tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkar. ACE inhibitörüyle-indüklenen öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısında göz önüne alınmalıdır.

Ameliyat/Anestezi: Ameliyata alınan ya da tansiyon düşüren ajanlarla anestezi altında olan hastalarda fosinopril tansiyonu daha da düşürebilir.

Yaşlılarda Kullanım: Klinik çalışmalarda fosinopril alan hastalar arasında, yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri) ile daha genç hastalar arasında etkililik ve güvenlilik açısından çok fazla fark gözlenmemiştir; ancak yaşlıların daha hassas olduklarını da unutmamak gerekir.

Çocuklarda Kullanım: Çocuklarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Laktoz: Laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz dayanıksızlığı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasitler: Antasitler (örn.alüminyum hidroksit, magnezyum hidroksit ve simetikon) ACEFOR emilimini bozabilir. Bu nedenle eğer bu ajanların eşzamanlı olarak uygulanması endike ise, dozlama arasında 2 saat süre olmalıdır.

Lityum: Lityum ile eşzamanlı ACE inhibitörleri alan hastalarda serum lityum düzeylerinde artış ve lityum toksisitesi riskinde artış bildirilmiştir. ACEFOR lityum ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır ve serum lityum düzeylerinin sık sık izlenmesi önerilir.

Endojen Prostaglandin Sentezi İnhibitörleri: İndometazinin özellikle düşük renin hipertansiyonu olan olgularda, başka ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini düşürebileceği bildirilmiştir. Başka non-steroidal antienflamatuar ilaçların (örn. aspirin) benzer etkileri olabilir.

Diüretikler: Diüretik alan hastalar ve özellikle diüretik tedavisine yakın zamanda başlamış olanlar ve aynı zamanda tuz kısıtlaması veya diyaliz uygulananlarda bazen ACEFOR'un başlangıç dozunun alınmasından sonra çoğunlukla ilk saat içinde presipite olan bir kan basıncı düşmesi meydana gelebilir.

Potasyum takviyeleri ve potasyum tutucu diüretikler: Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, amilorid, triamteren, ve diğerleri) veya potasyum takviyeleri hiperkalemi riskini arttırabilir. Bu nedenle, eğer ACEFOR ve bu gibi ajanların eşzamanlı kullanımı endike ise bunlar dikkatle verilmeli ve hastanın serum potasyumu sık sık izlenmelidir.

Diğer ajanlarla: Serbest fosinoprilin biyoyararlanımı aspirin, klortalidon, simetidin, digoksin, hidroklorotiyazid, metoklopramid, nifedipin, propranolol, propantelin veya varfarin ile birlikte kullanımıyla değişmemektedir.
Diüretik kullanan, ciddi tuz kısıtlaması veya diyalizde olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Laboratuvar Testleri ile Etkileşmeler:
Fosinopril, *Digi-Tab RIA Kit* gibi organik kömür absorpsiyon metodu ile yapılan serum digoksin düzeyi ölçümlerinin hatalı olarak düşük çıkmasına neden olabilir. Bu durumda, *Coat A-Count RIA Kit* gibi antikor kaplı-tüp metoduna dayanan diğer kitler kullanılabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan birkaç gün önce ACEFOR tedavisi kesilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi:

Birinci trimester için **C**, ikinci ve üçüncü trimester için **D**'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Fosinoprilin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ACEFOR gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ACE inhibitörlerinin kullanımı fetal ve neonatal hasar ve ölümle birliktedir. Bu yan etkiler, ilk trimesterle sınırlı intrauterin ACE maruziyetiyle ilgili görünmemektedir.

Gebelikte kullanımı fetusa zarar verebileceğinden, gebelik tespit edildiğinde ACEFOR mümkün olduğu kadar çabuk bırakılmalıdır *(bkz. bölüm 4.4).*

Laktasyon dönemi

Fosinopril anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle, emziren kadınların ACEFOR kullanmamaları ya emzirmeyi bırakmaları ya da tedaviyi kesmeleri gerekmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ACEFOR'un araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Ancak, bazı kişilerde sersemlik veya bulantı yapabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

ACEFOR'a bağlı yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir.

Hipertansiyon:

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (fosinopril ile tedavi edilen 633 hasta) tedavinin normal süresi 2-3 aydır. Fosinopril ile tedavi gören hastaların %3'ü ve plasebo ile tedavi gören hastaların % 1.2'si, klinik veya laboratuar yan etkilere bağlı olarak tedaviyi bırakmışlardır.

Fosinopril ile klinik çalışmalar süresince yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) görülen yan etki sıklığı gençlerdeki ile benzerdir.

Plasebo kontrollü hipertansiyon çalışmalarındaki klinik yan etki deneyimleri aşağıda sıralanmıştır (Fosinopril/HCTZ ve plasebo tedavi grupları arasında anlamlı bir fark yoktur).

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

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).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, göğüs ağrısı, ödem, viral enfeksiyon, ağrı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Ritim bozuklukları/palpitasyonlar

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı/kusma, diyare, karın ağrısı, mide ekşimesi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kas-iskelet ağrısı, miyalji

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, duygudurum değişikliği (stres reaksiyonu ve sinirliliği içeren), parestezi, uyku bozuklukları

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Öksürük, sinüslerde anormallik, üst solunum yolu enfeksiyonu, rinit, farenjit

Duyusal hastalıklar
Yaygın: Göz bozuklukları, tat almada değişiklik, görme bozuklukları

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: İdrar yapmada anormallik (sık, çok veya az idrar yapma)

Üreme sistemi hastalıkları
Yaygın: Seksüel disfonksiyon

Fosinopril ve diğer ACE inhibitörleri ile bildirilen diğer klinik yan etki deneyimleri aşağıda sıralanmıştır.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Halsizlik, ateş, hiperhidroz, ekimoz

Kardiyak hastalıkları: Kardiyak arest, anjina/miyokardiyal enfarktüs, serebrovasküler olay, hipertansif kriz, taşikardi, kızarma
Fosinopril alan hastalarda hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon ve senkop sırasıyla % 0,1; 0,5 ve 0,2 sıklıkta oluşmuştur. Hipotansiyon ve senkop hastaların %0,3'ünde tedaviyi bırakma nedenidir.

Vasküler hastalıkları: Periferal vasküler hastalık

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Kaşıntı, dermatit, ürtiker

Endokrin hastalıkları: Gut

Gastrointestinal hastalıkları: Kanama, pankreatit, hepatit, dilde şişme, disfaji, oral lezyonlar, karında şişkinlik, iştah/kilo değişikliği, kabızlık, şişkinlik, ağız kuruluğu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Lenfadenopati

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları: Artrit

Sinir sistemi hastalıkları: Denge bozukluğu, hafıza bozukluğu, sersemlik, konfüzyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Dispne, bronkospazm, pnömoni, pulmoner konjestiyon, laringit/ses kısıklığı, burun kanaması

Fosinopril ile tedavi edilen iki hastada öksürük, bronkospazm ve eozinofili belirti-kompleksi görülmüştür.

Kulak ve iç kulak hastalıkları: Kulak çınlaması, kulak ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları: Böbrek yetmezliği, prostat rahatsızlığı

Araştırmalar: Hiperkalemi, lökopeni, nötropeni, eozinofili ve karaciğer fonksiyon testlerinin serum seviyelerinde yükselme (transaminaz, LDH, alkalin fosfataz ve bilirubin).

Kalp yetmezliği:

Plasebo kontrollü çalışmalarda, tedavi ile muhtemelen veya büyük olasılıkla bağlantısı olan veya tedavi ile bağlantısı net olmayan klinik yan etkilerden, hastaların en az %1'inde görülenler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Plasebo Kontrollü Kalp Yetmezliği Çalışmalarında İlacın Yan Etkileri

	Fosinopril/HCTZ (N=361) Yüzde-Sıklık (Tedaviyi kesme)	Plasebo (N=373) Yüzde-Sıklık (Tedaviyi kesme)
Sersemlik	11.9 (0.6)	5.4 (0.3)
Öksürük	9.7 (0.8)	5.1 (0.0)
Hipotansiyon	4.4 (0.8)	0.8 (0.0)
Bulantı/Kusma	2.2 (0.6)	1.6 (0.3)
Diyare	2.2 (0.0)	1.3 (0.0)
Göğüs ağrısı (kardiyak olmayan)	2.2 (0.0)	1.6 (0.0)
Ortostatik Hipotansiyon	1.9 (0.0)	0.8 (0.0)
Palpitasyonlar	1.4 (0.3)	0.8 (0.0)
Döküntü	1.4 (0.3)	2.1 (0.3)
Halsizlik	1.4 (0.3)	0.5 (0.0)
Anjina pektoris	1.1 (0.3)	1.1 (0.0)

* Fosinopril/HCTZ ve plasebo tedavi grupları arasında anlamlı bir fark yoktur.

Kontrollü klinik çalışmalarda fosinopril ile tedavi edilen hastalarda %0,4-1,0 (yaygın olmayan) sıklıkla (belirtilenler dışında) veya daha seyrek ortaya çıkan, tedavi ile muhtemelen veya büyük olasılıkla bağlantısı olan veya tedavi ile bağlantısı net olmayan diğer klinik olarak belirgin etkiler aşağıda sıralanmıştır:

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Ateş, kilo alımı, hiperhidröz

Kardiyak hastalıklar: Ani ölüm, kardiyorespiratuvar arest, şok (%0,2), kardiyak ritim bozuklukları, periferal ödem, hipertansiyon, senkop, kondüksiyon bozuklukları

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Döküntü

Endokrin hastalıkları: Gut, seksüel disfonksiyon

Gastrointestinal hastalıklar: İştahın azalması, ağız kuruluğu, kabızlık, flatulans

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anjiyoödem (%0,2)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları: Miyalji, ekstremitede güçsüzlük

Sinir sistemi/psikiyatrik hastalıkları: Serebral enfarktüs, geçici iskemik atak, depresyon, parestezi, vertigo, davranış değişiklikleri, tremor

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Rinit, sinüzit, trakeobronşit, plevradan kaynaklanan göğüs ağrısı

Duyusal hastalıklar: Görsel bozukluklar, tat alma bozuklukları

Böbrek ve idrar hastalıkları: İdrar yapmada anormallik

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) görülen yan etki sıklığı gençlerdeki ile benzerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Fosinopril ile doz aşımının tedavisi ile ilgili özel bir bilgi yoktur; destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. ACEFOR ile tedavi durdurulmalı ve hasta yakından izlenmelidir. Önerilen önlemler, kusmanın indüklenmesi ve/veya gastrik lavaj ve bilinen yöntemler ile hipotansiyonun düzeltilmesidir. Fosinopril hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile vücuttan çok az uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştücü Enzim İnhibitörleri

ATC kodu: C09AA09

Etki mekanizması:

Ester yapıda bir ön ilaç olan fosinopril, esterazlar tarafından farmakolojik olarak aktif formu fosinoprilata hidroliz edilir. Fosinoprilat, anjiotensin dönüştürücü enzimin spesifik kompetitif bir inhibitörüdür ve yapısındaki fosfinat grubu ile anjiotensin dönüştürücü enzimin aktif yerine spesifik bağlanarak anjiotensin I'in vazokonstriktör madde anjiotensin II'ye dönüşümünü engeller. Anjiotensin II'nin azalması vazopressör aktiviteyi ve aldosteron salınımını düşürür. Bu son etki, serum potasyumunda, sodyum ve sıvı kaybı ile birlikte, küçük bir artışa (ortalama 0,1 mEq/L) neden olabilir.

ACEFOR, aynı zamanda kuvvetli bir vazodepresör peptid olan ve muhtemelen antihipertansif etkisi bulunan bradikininin bradikinaz enzimi tarafından parçalanmasını da engeller. ACE inhibisyonunun, kuvvetli bir vazodepresör peptid olan bradikininin degradasyonuyla da etkileşmesi, antihipertansif etkiye katkıda bulunabilir. Fosinopril, renin düzeyi düşük hipertansiyonlu hastalarda da etkilidir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, ACEFOR'un yararlarının başlıca renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin supresyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir; anjiotensin dönüştürücü enzimin inhibisyonu hem önyükte (preload) hem de artyükte (afterload) düşmelere yol açar.

Farmakodinamik etkiler:

Fosinoprilin 10-40 mg'lık tek oral dozlarını takiben serum ACE aktivitesinin %90'ından fazlası 2-12 saat arasında inhibe olur. 24 saatte 10, 20 ve 40 mg'lık dozlarda serum ACE aktivitesi sırasıyla % 85, % 93 ve % 93 oranında inhibe edilir.

Hipertansiyon: ACEFOR, kan basıncını bir saat içinde düşürür. Kan basıncındaki en yüksek düşüşlere dozdan 2-6 saat sonra ulaşılır ve antihipertansif etki 24 saat boyunca devam eder. Kan basıncı hem ayakta hem de yatarken aynı oranda düşer. Ortostatik etkiler ve taşikardi ender olarak, ancak tuz ve hacim azalması olan hastalarda görülebilir. Kan basıncındaki düşme progresif olabilir. Dolayısıyla maksimum terapötik etkiyi elde etmek için birkaç hafta gerekli olabilir. Fosinopril ve tiyazid tipi diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkileri aditiftir. ACEFOR'un etkinliği yaş, cinsiyet ya da vücut ağırlığından etkilenmez. Fosinoprilin aniden bırakılması hipertansiyonun tekrarı ile sonuçlanmaz.

Kalp Yetmezliği: Digoksin ile birlikte veya tek başına diüretik tedavisi gören kalp hastalarında yapılan çift-kör, kontrollü bir çalışmada ACEFOR'un başlangıç dozu, pulmoner kapiler kan basıncını (önyük), ortalama arteriyel kan basıncını ve sistemik vasküler direnci (artyük) akut olarak düşürmüştür. ACEFOR 10 hafta süre günde tek doz uygulandığında pozitif hemodinamik etkisini 24 saat boyunca korur. Ayrıca, sol ventriküler dolum basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızı azalır ve atım hacim indeksi artar. Taşifilaksi görülmez. ACEFOR kalp hastalığı semptomlarını kontrol etmek için ayrıca diüretik alma gereksinimini azaltır. Kalp hastalığının ciddiyeti azalır, dispne ve yorgunluk gibi semptomlar düzelir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

ACEFOR, oral uygulamayı takiben % 30-40 oranında emilir. Gastrointestinal kanaldan emilen miktar yiyeceklerden etkilenmez; ancak emilim oranı yavaşlayabilir.

Dağılım:

Fosinoprilat, serum proteinlerine yüksek oranda (≥ %95) bağlanır ancak kanın hücresel bileşenlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir.

Fosinoprilat nispeten küçük bir dağılım hacmine sahiptir. Hayvanlardaki çalışmalar fosinopril ve fosinoprilatın kan-beyin bariyerini geçmediğini ancak fosinoprilatın gebe hayvanlarda plasentayı geçtiğini göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Fosinopril, başlıca karaciğerde esterazlar tarafından aktif formu fosinoprilata hidroliz edilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda fosinoprilata dönüşme hızı biraz yavaşayabilir; ancak

dönüşen miktar aynıdır. Fosinoprilat maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 3 saatte ulaşır, bu süre uygulanan dozdan bağımsızdır.
Radyoaktif olarak işaretlenmiş fosinoprilin oral uygulanmasını takiben, plazmada % 75 aktif fosinoprilat, % 20-30 fosinoprilatın glukuronat konjugatı ve % 1-5 oranında da fosinoprilatın *p*-hidroksi metaboliti saptanmıştır. *P*-hidroksi metaboliti, en az fosinoprilat kadar güçlü bir ACE inhibitörüdür. Glukuronid konjugat ACE inhibitör aktivitesinden yoksundur.

Eliminasyon:
Radyoişaretli fosinoprilin oral uygulanmasından sonra emilen dozun yaklaşık olarak yarısı idrar ile, geri kalanı ise feçes yoluyla atılır. İntravenöz uygulama sonrasında fosinoprilat hemen hemen eşit şekilde karaciğer ve böbrekler yoluyla atılır. Sağlıklı vakalarda, intravenöz fosinoprilatın ortalama vücut klerensi 26-39 ml/dk'dır. Tekrarlayan dozlarda fosinopril alan, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olan hipertansif hastalarda, fosinoprilatın kararlı durum konsantrasyonuna erişmek için efektif $t_{1/2}$ değeri ortalama 11,5 saattir. Kalp yetmezliği olan hastalarda efektif $t_{1/2}$ değeri 14 saattir.
Fosinopril iyi diyalize olmaz. Hemodiyaliz ve periton diyaliziyle fosinoprilat klerensi üre klerensinin sırasıyla %2'si ve %7'sidir.
Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Tek ve birden fazla oral dozu takiben farmakokinetik parametreleri (örn. C_{maks}, EAA) uygulanan dozla doğrudan ilişkilidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi < 80 ml/dk/1,73m^2):
Fosinoprilatın toplam vücut klerensi normal böbrek fonksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısı iken emilim, biyoyararlanım ve proteine-bağlanmada belirgin bir değişiklik olmamaktadır. Fosinoprilat klerensi böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak belirgin bir fark göstermez; azalan böbrek eliminasyonu, artan hepato-bilier eliminasyonla dengelenir. Terminal dönem böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dk/1,73m^2) dahil çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma EAA düzeylerindeki ılımlı bir artış (normallerin iki katından daha az) gözlemlenmiştir.
Karaciğer yetmezliği olan hastalar (alkolik veya biliyer siroz):
Fosinoprilin hidroliz derecesinde belirgin bir azalma olmamasına karşın hidrolizin hızı yavaşlayabilir; karaciğer yetmezliği olanlarda fosinoprilatın görünen toplam vücut klerensi hepatik fonksiyonu normal olan kişilerin yaklaşık yarısı kadardır.
Yaş: Yaşlı (erkek) vakalarda (65-74 yaş) klinik olarak normal böbrek ve karaciğer fonksiyonu bulunması şartıyla, fosinoprilin farmakokinetik parametrelerinde daha genç vakalarla (20-35 yaş) karşılaştırıldığı zaman anlamlı farklar gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez ve Mutajenez

Hem farelerde hem de sıçanlarda 400 mg/kg'a kadar çıkan günlük dozlarla yapılan iki-yıllık çalışmalarda (maksimum insan dozunun 500 katı) herhangi bir karsinojenik etki belirtisi görülmemiştir.

Ne fosinopril sodyum ne de aktif fosinoprilat Ames mikrobiyal mutajen testinde, fare lenfoma ileri mutasyon tayininde ya da mitotik gen dönüştürme tayininde mutajenik olmuştur. Fosinopril ayrıca bir *in vivo* fare mikronükleus testinde ve bir *in vivo* fare kemik iliği sitogenetik tayininde genotoksik sonuç vermemiştir.

Çin hamsteri over hücresi sitogenetik tayininde, fosinopril hücrelere toksik olan bir konsantrasyonda metabolik aktivasyon olmadan test edildiği zaman kromozomal aberasyonların sıklığını arttırmıştır. Ancak, daha düşük ilaç konsantrasyonlarında metabolik aktivasyon olmadan ya da metabolik aktivasyonla herhangi bir konsantrasyonda kromozomal aberasyonlarda herhangi bir artış görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz, susuz
Povidon
Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Sodyum stearil fumarat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tablet içeren alüminyum folyo-şeffaf PVC-PE-PVDC blister ve karton kutu ambalaj.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad :Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adres :Akpınar Mah. Fatih Cad. No:17
Samandıra-Sancaktepe/İstanbul
Telefon :(0216) 398 10 63 - 4 hat
Faks :(0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI

238/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ