

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
ACE-Hemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35
Abs. 1 SGB V**

Vom 24. November 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	4
4. Verfahrensablauf	4
5. Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „ACE-Hemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „ACE-Hemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	ACE-Hemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Benazepril Benazepril hydrochlorid	9,9
	Captopril	73,4
	Cilazapril Cilazapril-1-Wasser	3,1

Enalapril Enalapril maleat	8,9
Fosinopril Fosinopril natrium	13,5
Imidapril Imidapril hydrochlorid	zurzeit nicht besetzt
Lisinopril Lisinopril-2-Wasser	12,4
Moexipril Moexipril hydrochlorid	11,8
Perindopril Perindopril erbumin Perindopril arginin	3,3
Quinapril Quinapril hydrochlorid	13
Ramipril	8,9
Spirapril Spirapril hydrochlorid Spirapril hydrochlorid-1-Wasser	5,6
Trandolapril	1,7
Zofenopril Zofenopril calcium	40,5

Gruppenbeschreibung: feste abgeteilte orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Tabletten“

Mit dem vorliegenden Beschluss wird in der bestehenden Festbetragsgruppe „ACE-Hemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 die Vergleichsgröße für den Wirkstoff Zofenopril aufgrund der Marktverfügbarkeit entsprechender Präparate wieder ausgewiesen.

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Ausgangspunkt ist die bereits erfolgte Eingruppierung des Wirkstoffes Zofenopril in die Festbetragsgruppe mit Beschluss vom 15. Oktober 2009. Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der ACE-Hemmer (ATC-Code C09AA). Durch die Hemmung des Angiotensin-Conversions-Enzyms wird die Bildung von Angiotensin II verringert, was zu verminderter vasopressorischer Aktivität und reduzierter Aldosteron-Sekretion führt.

Alle Wirkstoffe der Festbetragsgruppe „ACE-Hemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 weisen über eine Strukturverwandtschaft mit dem Pentapeptid BPP_{5a} („Bradykinin potenzierendes Peptid“) eine vergleichbare chemische Grundstruktur auf und ihnen ist ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten ACE-Hemmer aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Essentielle Hypertonie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 2 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. März 2016 die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „ACE-Hemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 8. August 2016 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2016 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	08.03.2016	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	07.06.2016	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	12.07.2016	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen, Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	08.08.2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11.10.2016	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	24.11.2016	Beschlussfassung

Berlin, den 24. November 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Daten

Aktualisierung der Vergleichsgröße von Zofenopril

Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
ACE-Hemmer Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Zofenopril	Filmtabletten	7,18 mg = 0,2 wvg 14,36 mg = 0,4 wvg 28,73 mg = 0,7 wvg 57,45 mg = 1,4 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30 30 30 28	Zofenil	Berlin-Chemie

Festbetragsgruppe:

ACE-Hemmer

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

festе abgeteilte orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Tabletten *

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Benazepril Benazepril hydrochlorid	9,9
Captopril	73,4
Cilazapril Cilazapril-1-Wasser	3,1
Enalapril Enalapril maleat	8,9
Fosinopril Fosinopril natrium	13,5
Imidapril Imidapril hydrochlorid	zurzeit nicht besetzt
Lisinopril Lisinopril-2-Wasser	12,4
Moexipril Moexipril hydrochlorid	11,8
Perindopril Perindopril erbumin Perindopril arginin	3,3
Quinapril Quinapril hydrochlorid	13
Ramipril	8,9
Spirapril Spirapril hydrochlorid Spirapril hydrochlorid-1-Wasser	5,6
Trandolapril	1,7
Zofenopril Zofenopril calcium	40,5 (neu)

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Wirkstoff	Zofenopril
Präparat	Zofenil
Hersteller	Berlin-Chemie
Darreichungsform	Filmtabletten
Einzelwirkstärken	7,18 mg = 0,2 wvg 14,36 mg = 0,4 wvg 28,73 mg = 0,7 wvg 57,45 mg = 1,4 wvg
Packungsgröße	28, 30

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Preis- und Produktstand: 01.02.2016

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

ACE-Hemmer

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Zofenopril	7,18	0,0	1	7,2
Zofenopril	14,36	0,0	1	14,4
Zofenopril	28,73	0,0	1	28,7
Zofenopril	57,45	0,0	1	57,5

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

ACE-Hemmer

Gruppe 1

Wirkstoff	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Zofenopril	107,8	4	27,0

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe:

ACE-Hemmer

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Essentielle Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF)
Benazepril	Essentielle Hypertonie	1, 2		1
	Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	1, 2		
Captopril	Essentielle Hypertonie	2		2
	Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	2, 3		
	Myokardinfarkt	2 oder 2, 3		
	Nephropathie	2, 3		
Cilazapril	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Enalapril	Essentielle Hypertonie	1		1
	Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	1, 2		
Fosinopril	Essentielle Hypertonie	1		1
	Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	1		
Imidapril	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe:

ACE-Hemmer

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Essentielle Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF)
Lisinopril	Essentielle Hypertonie	1		1
	Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	1		
	Myokardinfarkt	1		
	Nephropathie	1		
Moexipril	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Perindopril	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
	Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
Quinapril	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1, 2	1
	Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1, 2	

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe:

ACE-Hemmer

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Essentielle Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF)
Ramipril	Essentielle Hypertonie	1		1,5
	Myokardinfarkt	2		
	Nephropathie	1		
	Prophylaktische Maßnahme	1		
Spirapril	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Trandolapril	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
	Myokardinfarkt	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
Zofenopril	Essentielle Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1, 2	1,5
	Myokardinfarkt	kein Muster-/Referenztext vorhanden	2	

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

ACE-Hemmer

Gruppe 1

Wirkstoff	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	Applikationsfaktor (APF)	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Zofenopril	27,0	1,5	40,5

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

ACE-Hemmer

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Benazepril Benazepril hydrochlorid	9,9
Captopril	73,4
Cilazapril Cilazapril-1-Wasser	3,1
Enalapril Enalapril maleat	8,9
Fosinopril Fosinopril natrium	13,5
Imidapril Imidapril hydrochlorid	zurzeit nicht besetzt
Lisinopril Lisinopril-2-Wasser	12,4
Moexipril Moexipril hydrochlorid	11,8
Perindopril Perindopril erbumin Perindopril arginin	3,3
Quinapril Quinapril hydrochlorid	13
Ramipril	8,9
Spirapril Spirapril hydrochlorid Spirapril hydrochlorid-1-Wasser	5,6

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Trandolapril	1,7
Zofenopril Zofenopril calcium	40,5

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
feste abgeteilte orale Darreichungsformen
Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Tabletten *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Tabelle: Anwendungsgebiete**Festbetragsgruppe:****ACE-Hemmer****Gruppe 1****gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Essentielle Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Essentielle Hypertonie	Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	Myokardinfarkt	Nephropathie	Prophylaktische Maßnahme
Benazepril	x	x			
Captopril	x	x	x	x	
Cilazapril	x				
Enalapril	x	x			
Fosinopril	x	x			
Imidapril	x				
Lisinopril	x	x	x	x	
Moexipril	x				
Perindopril	x	x			
Quinapril	x	x			
Ramipril	x		x	x	x
Spirapril	x				
Trandolapril	x		x		
Zofenopril	x		x		

ACE-Hemmer

Gruppe: 1

Faktor: 0,7

verschreibungspflichtig

feste, abgeteilte orale Darreichungsformen

Hartkapseln, Kapseln, Tabletten, Filmtabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Benazepril Benazepril hydrochlorid	BEPL	9,9
Captopril	CAPL	73,4
Cilazapril Cilazapril-1-Wasser	CIPL	3,1
Enalapril Enalapril maleat	ENPL	8,9
Fosinopril Fosinopril natrium	FOPL	13,5
Imidapril Imidapril hydrochlorid	IMPL	zurzeit nicht besetzt
Lisinopril Lisinopril-2-Wasser	LIPL	12,4
Moexipril Moexipril hydrochlorid	MXPL	11,8
Perindopril Perindopril arginin Perindopril erbumin	PEPL	3,3
Quinapril Quinapril hydrochlorid	QUPL	13
Ramipril	RAPL	8,9
Spirapril Spirapril hydrochlorid Spirapril hydrochlorid-1-Wasser	SPPL	5,6
Trandolapril	TRPL	1,7
Zofenopril Zofenopril calcium	ZOPL	zurzeit nicht besetzt

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,1	20	11,38	11,27
0,1	30	11,53	11,38

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,1	50	11,79	11,54
0,1	100	12,39	11,97
0,2	20	11,53	11,38
0,2	28	11,71	11,48
0,2	30	11,76	11,52
0,2	50	12,13	11,78
0,2	98	12,92	12,33
0,2	100	12,96	12,35
0,3	18	11,63	11,42
0,3	20	11,67	11,46
0,3	28	11,86	11,61
0,3	30	11,91	11,65
0,3	45	12,27	11,88
0,3	50	12,36	11,95
0,3	98	13,35	12,64
0,3	99	13,38	12,65
0,3	100	13,39	12,66
0,4	30	12,07	11,75
0,4	50	12,59	12,11
0,4	60	12,84	12,27
0,4	90	13,52	12,76
0,4	98	13,71	12,90
0,4	100	13,74	12,92
0,5	28	12,13	11,78
0,5	30	12,19	11,83
0,5	42	12,55	12,09
0,5	98	14,02	13,09
0,5	100	14,08	13,14
0,6	18	11,85	11,60
0,6	20	11,94	11,66
0,6	28	12,22	11,85
0,6	30	12,29	11,90
0,6	35	12,47	12,03

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,6	45	12,80	12,25
0,6	50	12,95	12,35
0,6	98	14,29	13,30
0,6	99	14,32	13,33
0,6	100	14,34	13,34
0,7	20	12,02	11,71
0,7	30	12,39	11,97
0,7	50	13,08	12,46
0,7	98	14,55	13,47
0,7	100	14,60	13,51
0,8	20	12,09	11,76
0,8	30	12,50	12,04
0,8	50	13,23	12,55
0,8	60	13,57	12,82
0,8	90	14,55	13,47
0,8	98	14,78	13,66
0,8	100	14,86	13,70
0,9	28	12,50	12,04
0,9	30	12,58	12,10
0,9	42	13,05	12,45
0,9	50	13,36	12,65
0,9	90	14,74	13,64
0,9	98	15,04	13,83
0,9	100	15,11	13,88
1	20	12,21	11,84
1	30	12,66	12,16
1	50	13,48	12,73
1	100	15,37	14,07
1,1	18	12,16	11,80
1,1	20	12,26	11,88
1,1	28	12,64	12,15
1,1	30	12,73	12,21
1,1	45	13,40	12,67

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
1,1	50	13,61	12,83
1,1	98	15,52	14,16
1,1	99	15,55	14,18
1,1	100	15,59	14,22
1,2	20	12,30	11,91
1,2	30	12,83	12,27
1,2	50	13,73	12,91
1,2	100	15,82	14,35
1,4	20	12,44	12,01
1,4	30	12,97	12,36
1,4	50	13,92	13,04
1,4	100	16,20	14,63
1,5	30	13,03	12,42
1,5	50	14,04	13,11
1,5	100	16,36	14,74
1,6	30	13,09	12,47
1,6	50	14,14	13,17
1,6	60	14,61	13,52
1,6	90	16,11	14,58
1,6	98	16,45	14,80
1,6	100	16,54	14,88
1,7	30	13,14	12,51
1,7	50	14,23	13,27
1,7	98	16,62	14,93
1,7	100	16,71	14,99
1,9	28	13,14	12,51
1,9	42	13,96	13,07
1,9	98	16,95	15,15
2,1	30	13,39	12,66
2,1	100	17,34	15,42
2,4	30	13,54	12,77
2,4	50	14,82	13,67
2,4	100	17,80	15,76

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
2,6	30	13,66	12,86
2,6	50	14,99	13,79
2,6	100	18,11	15,96
3,2	30	13,92	13,04
3,2	50	15,47	14,14
3,2	100	18,94	16,55
3,4	30	14,04	13,11
3,4	50	15,62	14,23
3,4	100	19,19	16,73

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
09895725	ZOFENIL 7,5 mg Filmtabletten	30	FTA	Berlin-Ch.	N1	23,29	38,68	,-
10135362	ZOFENIL 15 mg Filmtabletten	30	FTA	Berlin-Ch.	N1	23,29	38,68	,-
09895731	ZOFENIL 30 mg Filmtabletten	30	FTA	Berlin-Ch.	N1	23,29	38,68	,-
10135379	ZOFENIL 60 mg Filmtabletten	28	FTA	Berlin-Ch.	N1	23,29	38,68	,-

ZOFENIL 7,5 mg Filmtabletten

30 St BERLI

P 09 895 725 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Tabl. enthält:**

-  Zofenopril hemicalcium 7,5 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Zofenopril 7,18 mg
-  Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
-  Lactose-1-Wasser (Hilfsstoff)
-  Croscarmellose natrium (Hilfsstoff)
-  Magnesium stearat (Hilfsstoff)
-  Siliciumdioxid, hochdisperses (Hilfsstoff)
-  Hypromellose (Hilfsstoff)
-  Titandioxid (Hilfsstoff)
-  Macrogol 400 (Hilfsstoff)
-  Macrogol 6000 (Hilfsstoff)

FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SPC)

1. BEZEICHNUNGEN DER ARZNEIMITTEL

Zofenil[®] 7,5 mg
Zofenil[®] 15 mg
Zofenil[®] 30 mg
Zofenil[®] 60 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette Zofenil[®] 7,5 mg enthält 7,5 mg Zofenopril-Calcium entsprechend 7,2 mg Zofenopril.

Eine Filmtablette Zofenil[®] 15 mg enthält 15 mg Zofenopril-Calcium entsprechend 14,3 mg Zofenopril.

Eine Filmtablette Zofenil[®] 30 mg enthält 30 mg Zofenopril-Calcium entsprechend 28,7 mg Zofenopril.

Eine Filmtablette Zofenil[®] 60 mg enthält 60 mg Zofenopril-Calcium entsprechend 57,3 mg Zofenopril.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung::

Eine Filmtablette Zofenil[®] 7,5 mg enthält 17,35 mg Lactose-Monohydrat.

Eine Filmtablette Zofenil[®] 15 mg enthält 34,7 mg Lactose-Monohydrat.

Eine Filmtablette Zofenil[®] 30 mg enthält 69,4 mg Lactose-Monohydrat.

Eine Filmtablette Zofenil[®] 60 mg enthält 138,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Zofenil[®] 7,5 mg:

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten.

Zofenil[®] 15 mg/30 mg/60 mg:

Weiß, oblongförmige Filmtabletten mit Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Zofenil[®] ist angezeigt zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie.

Akuter Myokardinfarkt

Zofenil[®] ist angezeigt zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts – mit oder ohne Symptome von Herzinsuffizienz – innerhalb der ersten 24 Stunden bei Patienten, die hämodynamisch stabil sind und keine thrombolytische Therapie erhalten haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Zofenil® kann vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosierung wird in Abhängigkeit vom Therapieerfolg titriert.

Hypertonie

Ob eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte anhand einer Blutdruckmessung unmittelbar vor der nächsten Dosis entschieden werden. Dosiserhöhungen sollten mit einem Abstand von vier Wochen erfolgen.

Patienten ohne Salz- oder Flüssigkeitsmangel:

Die Behandlung sollte mit 15 mg Zofenopril-Calcium einmal täglich begonnen und die Dosis bis zum Erreichen einer optimalen Blutdruckeinstellung gesteigert werden.

Die übliche wirksame Dosis beträgt 30 mg einmal täglich.

Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg, als Einzeldosis oder verteilt auf zwei Teildosen.

Bei ungenügendem Ansprechen auf die Therapie können zusätzlich andere blutdrucksenkende Medikamente, wie z. B. Diuretika, gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Patienten mit Verdacht auf Salz- oder Flüssigkeitsmangel:

Bei diesen besonders gefährdeten Patienten kann es bereits nach der ersten Dosis zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung"). Deshalb müssen vor Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern das Salz- und Flüssigkeitsdefizit ausgeglichen und eine bestehende Diuretika-Therapie für 2 – 3 Tage unterbrochen werden. Dann empfiehlt sich eine Anfangsdosis von täglich 15 mg Zofenopril-Calcium. Ist das nicht möglich, sollte die Anfangsdosis 7,5 mg pro Tag betragen.

Nach der ersten Einnahme, aber auch bei Erhöhung der Dosis des ACE-Hemmers oder eines Diuretikums sollten Patienten mit einem hohen Risiko für einen akuten Blutdruckabfall engmaschig und vorzugsweise im Krankenhaus überwacht werden. Das gilt auch für Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulären Krankheiten, bei denen ein ausgeprägter Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärem Insult führen könnte.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse:

Bei Bluthochdruckpatienten mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance > 45 ml/min) kann die Normaldosis von Zofenil® als tägliche Einmalgabe angewendet werden. Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance < 45 ml/min) ist die Dosis zu halbieren; die tägliche Einmalgabe kann beibehalten werden.

Bei dialysepflichtigen Patienten sollten die Anfangs- und Erhaltungsdosis ¼ der Dosis betragen, welche Patienten mit normaler Nierenfunktion verabreicht wird.

Neuere klinische Beobachtungen bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie zeigten eine Häufung anaphylaktoider Reaktionen während der Hämodialyse mit high-flux-Dialysemembranen bzw. während einer LDL-Apherese (siehe Abschnitt 4.4 ").

Ältere Menschen (über 65 Jahre):

Bei älteren Menschen mit normaler Kreatinin-Clearance ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bei älteren Menschen mit verringerter Kreatinin-Clearance (< 45 ml/min) wird die Halbierung der Tagesdosis empfohlen.

Die Kreatinin-Clearance kann aus der Serumkreatininkonzentration nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Serumkreatininkonzentration [mg/dl]} \times 72}$$

Mit dieser Berechnungsmethode erhält man Werte für männliche Patienten. Bei Frauen ist der erhaltene Wert mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Bluthochdruckpatienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion beträgt die Anfangsdosis die Hälfte der Normaldosis.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionstörung darf Zofenil® nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zofenil® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zofenil® darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen.

Akuter Myokardinfarkt

Die Behandlung mit Zofenil® sollte innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten von Symptomen eines akuten Myokardinfarktes begonnen und über 6 Wochen fortgesetzt werden.

Es sollte folgendermaßen dosiert werden:

- am ersten und zweiten Tag: 7,5 mg alle 12 Stunden,
- am dritten und vierten Tag: 15 mg alle 12 Stunden,
- am fünften und den folgenden Tagen: 30 mg alle 12 Stunden.

Tritt bei Behandlungsbeginn oder innerhalb der ersten 3 Tage nach dem Myokardinfarkt ein niedriger systolischer Blutdruck auf (≤ 120 mmHg), sollte die Tagesdosis nicht erhöht werden. Bei Auftreten von Hypotonie (systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg) oder schwerer Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen, die mindestens 1 Stunde auseinanderliegen) sollte Zofenil® abgesetzt werden.

Nach 6wöchiger Behandlung müssen die Patienten erneut untersucht werden. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn keine Symptome einer linksventrikulären Dysfunktion oder einer Herzinsuffizienz festgestellt worden sind. Sind diese Symptome jedoch vorhanden, kann eine Langzeittherapie erfolgen.

Wenn erforderlich, sollten die Patienten auch die Standardbehandlung mit Nitraten, Acetylsalicylsäure oder Beta-Rezeptorenblockern erhalten.

Ältere Menschen:

Bei Myokardinfarkt-Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren sollte die Behandlung mit Zofenil® unter Vorsicht erfolgen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse:

Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Zofenil® bei Myokardinfarkt-Patienten mit Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten noch nicht untersucht worden ist, sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Zofenil® bei Myokardinfarkt-Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht worden ist, sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Zofenopril-Calcium, andere ACE-Hemmer oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- angioneurotisches Ödem in Verbindung mit ACE-Hemmern in der Anamnese
- angeborenes/idiopathisches angioneurotisches Ödem
- schwere Leberfunktionsstörung
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichenden Konzeptionsschutz
- Nierenarterienstenose (beidseitig oder einseitig bei Einzelniere)

Die gleichzeitige Anwendung von Zofenil® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie::

Wie andere ACE-Hemmer kann auch Zofenil®, insbesondere nach der ersten Einnahme, einen starken Blutdruckabfall bewirken, obwohl eine symptomatische Hypotonie bei unkomplizierten Hypertoniepatienten selten vorkommt.

Sie tritt häufiger bei Patienten auf, die an Flüssigkeits- und Elektrolytmangel aufgrund von Diuretikatherapie, salzarter Diät, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen leiden, oder bei Patienten, die einen schweren renin-abhängigen Bluthochdruck aufweisen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz - mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz – wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt häufiger bei Patienten mit schwerergradiger Herzinsuffizienz auf, die durch die Einnahme hoher Dosen an Schleifendiuretika, einer Hyponatriämie oder Nierenfunktionsstörung gekennzeichnet ist. Bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Hypotonie aufweisen, sollte die Behandlung unter strenger medizinischer Kontrolle, vorzugsweise im Krankenhaus, mit niedrigen Dosen und unter sorgfältiger Dosisanpassung begonnen werden.

Wenn möglich, sollte die Diuretikabehandlung zeitweilig unterbrochen werden, wenn eine Therapie mit Zofenil® begonnen wird. Dies gilt auch für Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulären Krankheiten, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zum Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Insult führen könnte.

Wenn ein akuter Blutdruckabfall auftritt, sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Volumenersatz durch intravenös zugeführte physiologische Kochsalzlösung kann gegebenenfalls erforderlich werden. Das Auftreten einer Hypotonie nach der Initialdosis schließt eine nachfolgende vorsichtige Dosisanpassung bei diesen Patienten nicht aus.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck aufweisen, kann eine zusätzliche Senkung des systemischen Blutdrucks unter Zofenil® auftreten. Dieser Effekt ist zu erwarten und stellt üblicherweise keinen Grund für einen Abbruch der Behandlung dar. Sollte die Hypotonie symptomatisch werden, könnte eine Dosisreduktion oder der Abbruch der Therapie mit Zofenil® notwendig werden.

Akuter Blutdruckabfall bei akutem Myokardinfarkt:

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt darf eine Zofenil®-Therapie nicht begonnen werden, wenn das Risiko einer zusätzlichen schweren Beeinträchtigung der hämodynamischen Parameter nach der Behandlung mit einem Vasodilatator besteht. Dies

trifft zu bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck von < 100 mmHg oder mit einem kardiogenen Schock. Die Behandlung mit Zofenil® bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt kann einen akuten Blutdruckabfall bewirken. Im Falle einer anhaltenden Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg über mehr als 1 Stunde) sollte Zofenil® abgesetzt werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sollte Zofenil® nach einem akuten Myokardinfarkt nur dann angewendet werden, wenn der Patient hämodynamisch stabil ist.

Myokardinfarkt-Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Zofenil® bei Myokardinfarkt-Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht worden ist, sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Ältere Menschen:

Bei Myokardinfarkt-Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren sollte die Behandlung mit Zofenil® unter Vorsicht erfolgen.

Patienten mit renovaskulärer Hypertonie:

Es besteht ein erhöhtes Risiko für akuten Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit renovaskulärer Hypertonie und bereits bestehender beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden. Diuretikabehandlung kann ein zusätzlicher Risikofaktor sein. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion kann auch ohne deutliche Veränderung des Serumkreatinins eintreten, sogar bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose. Die Behandlung mit Zofenil® sollte, wenn dennoch notwendig, im Krankenhaus unter strenger medizinischer Kontrolle mit niedrigen Dosen und sorgfältiger Dosiseinstellung begonnen werden. Vor Beginn der Therapie mit Zofenil® sollte die Diuretikabehandlung vorübergehend unterbrochen und die Nierenfunktion während der ersten Wochen engmaschig kontrolliert werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Zofenil® sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz angewandt werden, da eine geringere Dosierung notwendig ist. Wo es angemessen erscheint, sollten während der Therapie engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion durchgeführt werden. Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder einer Nierengrunderkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde in Verbindung mit ACE-Hemmern über Nierenversagen berichtet. Bei einigen Patienten mit scheinbar nicht vorher bestehender Nierenerkrankung kam es zu Erhöhungen des Harnstoffes und der Kreatininkonzentrationen im Blut, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme eines Diuretikums. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung des ACE-Hemmers oder eine Unterbrechung der Diuretikatherapie erforderlich. Die Nierenfunktion sollte während der ersten Therapiewochen engmaschig kontrolliert werden.

Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Zofenil® bei Myokardinfarkt-Patienten mit Niereninsuffizienz noch nicht untersucht worden ist, sollte es bei Niereninsuffizienz (Serumkreatinin \geq 2,1 mg/dl und Proteinurie \geq 500 mg/Tag) und Myokardinfarkt nicht angewendet werden.

Dialysepatienten:

Patienten, die mit Hilfe von Polyacrylonitril-high-flux-Dialysemembranen (z. B. AN 69) dialysiert werden und ACE-Hemmer einnehmen, neigen zu anaphylaktoiden Reaktionen wie Gesichtsschwellungen, Hitzegefühl, Blutdruckabfall und Atemnot innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Hämodialyse. Es wird empfohlen, andere Dialysemembranen oder ein Antihypertonikum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Zofenil® bei Myokardinfarkt-Patienten unter Dialysebehandlung noch nicht untersucht worden ist, sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Patienten unter LDL-Apherese:

Mit ACE-Hemmern behandelte Patienten, die sich einer LDL-Apherese mit Dextransulfat unterziehen, neigen zu ähnlichen anaphylaktoiden Reaktionen wie Patienten unter Hämodialyse mit high-flux-Membranen (siehe oben). Es wird empfohlen, bei diesen Patienten ein Antihypertonikum einer anderen Substanzklasse anzuwenden.

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie oder nach Insektenstichen:

In seltenen Fällen wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie während einer Desensibilisierungstherapie (z. B. mit Insektengiften) oder nach Insektenstichen lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Solche Reaktionen konnten bei den selben Patienten durch vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vermieden werden, aber sie traten bei versehentlicher Fortsetzung der Therapie wieder auf. Bei der Anwendung von ACE-Hemmern bei Patienten, die eine Desensibilisierungstherapie erhalten, ist deshalb Vorsicht geboten.

Nierentransplantation:

Zur Anwendung von Zofenil® bei Patienten, denen vor kurzem eine Niere transplantiert worden ist, liegen keine Erfahrungen vor.

Primärer Hypoaldosteronismus:

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen grundsätzlich nicht auf Antihypertonika an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher ist die Anwendung dieses Arzneimittels nicht zu empfehlen.

Angioödem:

Meistens während der ersten Behandlungswochen können bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, Angioödem im Gesicht, an den Extremitäten, Lippen, Schleimhäuten, an der Zunge, der Glottis oder im Larynxbereich auftreten. In seltenen Fällen können sich jedoch auch nach Langzeitbehandlung mit einem ACE-Hemmer schwere Angioödem entwickeln. Die Behandlung sollte sofort abgebrochen und mit einem Wirkstoff aus einer anderen Substanzklasse fortgesetzt werden.

Angioödem der Zunge, Glottis oder des Larynx können zum Tode führen. Eine Notfalltherapie ist einzuleiten. Dies umfaßt mindestens, aber nicht ausschließlich, die sofortige subkutane Injektion von 0,3 bis 0,5 ml einer Epinephrin-Lösung 1:1000 oder die langsame intravenöse Injektion von Epinephrin 1 mg/ml (nach Vorschrift zu verdünnen) unter engmaschiger Kontrolle von EKG und Blutdruck. Der Patient sollte ins Krankenhaus eingewiesen, mindestens 12 bis 24 Stunden beobachtet und erst nach Abklingen der Symptome entlassen werden.

Patienten sollten auch dann überwacht werden, wenn ausschließlich eine Schwellung der Zunge ohne Atemnot auftritt, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden nicht ausreichend sein könnte.

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödem als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Bei Patienten mit Angioödem in der Anamnese, die unabhängig von einer Therapie mit ACE-Hemmern auftraten, könnte das Risiko von Angioödem unter ACE-Hemmern erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3).

Husten:

Während der Behandlung mit Zofenil[®] kann ein trockener Reizhusten auftreten, der nach Absetzen wieder verschwindet. Durch ACE-Hemmer verursachter Husten sollte bei der Differentialdiagnose von Husten berücksichtigt werden.

Leberversagen:

ACE-Hemmer wurden in seltenen Fällen mit einem Symptomkomplex in Verbindung gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht beginnt und zu fulminanter, manchmal tödlicher, Lebernekrose fortschreitet. Der Mechanismus dieses Symptomkomplexes ist nicht aufgeklärt. Patienten, die unter Therapie mit ACE-Hemmern Gelbsucht oder einen starken Anstieg der Leberenzyme entwickeln, sollten den ACE-Hemmer absetzen und eine angemessene medizinische Nachsorge erhalten.

Hyperkaliämie:

Während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer kann eine Hyperkaliämie auftreten. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind renale Insuffizienz, Diabetes mellitus und die gleichzeitige Einnahme von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten oder Kaliumsalzen, oder anderen Wirkstoffen, die mit einem Anstieg des Serum Kaliums in Verbindung gebracht werden (z. B. heparin). Wenn die Gabe der oben genannten Substanzen erforderlich ist, sollte der Serum-Kaliumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Chirurgie/Anästhesie:

ACE-Hemmer können während einer größeren Operation oder Anästhesie einen Blutdruckabfall oder sogar einen hypotonischen Schock hervorrufen, da sie vermutlich die Bildung von Angiotensin II als Folge einer kompensatorischen Renin-Freisetzung blockieren. Wenn es nicht möglich ist, auf den ACE-Hemmer zu verzichten, sollten Gefäß- und Plasmavolumen sorgfältig kontrolliert werden.

Aorten- und Mitalklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie:

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Behinderung des Ausflusses aus der linken Herzkammer mit Vorsicht angewendet werden.

Neutropenie/Agranulozytose:

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurde bei Patienten unter der Therapie mit ACE-Hemmern beobachtet. Das Risiko einer Neutropenie scheint von der Dosis und dem Typ sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig zu sein. Eine Neutropenie ist bei unkomplizierten Patienten selten, kann jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion häufiger auftreten, insbesondere wenn diese mit einer Kollagenose einhergeht, wie z. B. systemischem Lupus erythematodes oder Sklerodermie und bei einer Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid oder einer

Kombination der genannten Faktoren. Einige dieser Patienten entwickelten schwerwiegende Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Falls Zofenopril dennoch bei solchen Patienten angewendet werden soll, sollten die Leukozyten vor der Behandlung, alle zwei Wochen während der ersten drei Monate der Therapie mit Zofenopril und weiterhin regelmäßig bestimmt sowie ein Differentialblutbild erstellt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, über jegliche Anzeichen einer Infektion (z. B. Halsschmerzen, Fieber) zu berichten. In so einem Fall sollte ein Differentialblutbild der Leukozyten erstellt werden. Wenn eine Neutropenie (Neutrophile unter $1000/\text{mm}^3$) festgestellt oder vermutet wird, sollten Zofenopril und andere Komedikationen (siehe Abschnitt 4.5) abgesetzt werden.

Dies ist nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel.

Psoriasis:

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Schuppenflechte mit Vorsicht angewendet werden.

Proteinurie:

Proteinurie kann insbesondere bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung oder bei relativ hohen Dosen von ACE-Hemmern vorkommen. Bei Patienten mit vorangegangener Nierenerkrankung sollte der Urin vor Beginn der Behandlung und regelmäßig danach auf Proteine untersucht werden (Untersuchung des ersten morgentlichen Urins mit einem Urinteststreifen).

Diabetiker:

Bei mit oralen Antidiabetika oder Insulin vorbehandelten diabetischen Patienten sollte die Blutglukose während des ersten Monats der Behandlung mit einem ACE-Hemmer eng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und Zofenopril wird generell nicht empfohlen.

Rasse:

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist es möglich, dass Zofenopril bei schwarzen Patienten weniger effektiv den Blutdruck senkt als bei nicht schwarzen Patienten. ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Schwangerschaft:

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und gegebenenfalls eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Andere:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zofenil® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

• Nicht zu empfehlende Kombination

Kaliumsparende Diuretika oder Kalium: ACE-Hemmer verringern den Diuretika-induzierten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika, z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid, Kalium-Zusätze, oder Kalium-enhaltende Elektrolyte können zum erheblichen Anstieg von Kalium im Blut führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung auf Grund einer diagnostizierten Hypokaliämie dennoch indiziert ist, sollte sorgfältig und unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels und EKGs vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

• Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika):

Eine vorangegangene Behandlung mit hochdosierten Diuretika kann zu Volumenverlust und dem Risiko einer Hypotonie nach Beginn der Therapie mit Zofenopril führen (siehe Abschnitt 4.4). Ein Blutdruckabfall kann durch Absetzen des Diuretikums, Volumenerhöhung oder Salzaufnahme oder durch die Einleitung der Therapie mit einer niedrigen Zofenopril-Dosis vermindert werden.

Lithium: Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern wurden ein reversibler Anstieg der Lithiumkonzentration im Serum und der Lithium-Toxizität beobachtet. Die gleichzeitige Einnahme von Thiazid-Diuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität und das bereits bestehende erhöhte Risiko der Lithiumtoxizität unter ACE-Hemmern verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Zofenil[®] und Lithium wird daher nicht empfohlen; wenn diese notwendig ist, sollte der Lithiumspiegel im Serum engmaschig überwacht werden.

Gold: Nitridoide Reaktionen (Symptome einer Gefäßerweiterung wie Hitzegefühl, Übelkeit, Schwindel und möglicherweise sehr schwere Hypotonie) wurden nach der Injektion von Goldverbindungen (z. B. Natriumauro-thiomalat) bei Patienten häufiger beobachtet, die ACE-Hemmer einnahmen.

Narkosemittel: ACE-Hemmer können die blutdrucksenkende Wirkung gewisser Narkosemittel verstärken.

Betäubungsmittel/trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Barbiturate: Orthostatische Hypotonie kann auftreten.

Andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z. B. Beta-Rezeptorenblocker, Alpha-Rezeptorenblocker, Kalziumantagonisten): Eine additive oder verstärkte Blutdrucksenkung kann auftreten. Bei der Behandlung mit Nitroglycerin und Nitraten oder anderen Vasodilatoren ist Vorsicht geboten.

Cimetidin: Kann das Risiko eines akuten Blutdruckabfalls erhöhen.

Ciclosporin: Erhöhtes Risiko von Nierenfunktionsstörungen bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern.

Allopurinol, Procainamid, Zytostatika oder Immunsuppressoren: Erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen. Daten von anderen ACE-Hemmern weisen auf ein erhöhtes Leukopenie-Risiko bei gleichzeitiger Anwendung hin.

Antidiabetika: Selten können ACE-Hemmer bei Diabetikern den Glukose-senkenden Effekt von Insulin und oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen verstärken. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Dosis des Antidiabetikums während der gleichzeitigen Behandlung mit dem ACE-Hemmer zu reduzieren.

Hämodialyse mit high-flux-Dialysemembranen: Erhöhtes Risiko für anaphylaktoide Reaktionen bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern.

Zytostatika oder Immunsuppressiva, systemische Kortikoide oder Procainamid: Möglicherweise erhöhtes Risiko einer Leukopenie bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern.

• Weitere zu berücksichtigende Kombinationen

Nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel (einschließlich ASS ≥ 3 g/Tag): Die Anwendung nicht-steroidaler entzündungshemmender Mittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verringern. Weiterhin wurde berichtet, daß NSAR und ACE-Hemmer eine zusätzliche Wirkung auf die Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels haben können und die Nierenfunktion verringert sein kann. Diese Effekte sind grundsätzlich reversibel und treten insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf. Selten kann, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie z. B. älteren und dehydrierten Patienten, ein akutes Nierenversagen auftreten.

Antazida: Vermindern die Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern.

Sympathomimetika: Können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern verringern; zur Sicherung des gewünschten Effektes sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Nahrungsmittel: Können die Geschwindigkeit, aber nicht das Ausmaß der Resorption von Zofenopril-Calcium verringern.

• Weitere Informationen

Direkte klinische Daten zu Wechselwirkungen von Zofenopril mit Arzneimitteln, die über Cytochrom-P-Enzyme verstoffwechselt werden, liegen nicht vor. In-vitro-Studien zum Metabolismus von Zofenopril zeigten jedoch keine Hinweise auf eventuelle Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P-Enzyme metabolisiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-

Hemmern unverzüglich zu beenden und gegebenenfalls eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exponierung mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie hin untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit:

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Zofenil® in der Stillzeit vorliegen, wird Zofenil® nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Studien über Auswirkungen von Zofenil® auf die Fahrtauglichkeit. Beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen sollte daran gedacht werden, daß gelegentlich Schwäche, Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle enthält alle Nebenwirkungen, die während der klinischen Anwendung von Zofenil® beobachtet worden sind. Sie sind aufgeführt nach Organsystemklassen und geordnet nach Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit/Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag

Selten: Angioödeme

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Schwäche

Die folgenden Nebenwirkungen sind in Zusammenhang mit einer Behandlung mit ACE-Hemmern aufgetreten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Bei einigen Patienten kann Agranulozytose und Panzytopenie auftreten.

Es liegen Berichte über eine hämolytische Anämie bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase-Mangel vor.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depressionen, Stimmungsänderung, Schlafstörung, Verwirrtheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesie, Geschmacksstörung, Gleichgewichtsstörung

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus

Herzerkrankungen

Im Zusammenhang mit Hypotonie wurden für ACE-Hemmer Einzelfälle von Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmie, Angina pectoris und Myokardinfarkt berichtet.

Gefäßerkrankungen

Nach Einleitung bzw. Intensivierung der Therapie kam es zu schwerer Hypotonie. Dies tritt besonders bei speziellen Risikogruppen auf (siehe Abschnitt 4.4). Im Zusammenhang mit Hypotonie: Symptome wie Schwindel, Schwächegefühl, Sehverschlechterung, selten mit Bewußtseinsstörung (Synkope).

Selten tritt Hitzegefühl auf.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten wurde über Dyspnoe, Sinusitis, Rhinitis, Glossitis, Bronchitis und Bronchospasmus berichtet. ACE-Hemmer wurden mit dem Auftreten von angioneurotischen Ödemen mit Beteiligung des Gesichtes und des Gewebes des Mund- und Rachenraums bei einer kleinen Untergruppe von Patienten in Zusammenhang gebracht. In Einzelfällen führten angioneurotische Ödeme der oberen Luftwege zu tödlicher Atemwegsobstruktion.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Abdominalschmerz, Diarrhoe, Obstipation und Mundtrockenheit können auftreten.

Einzelfälle von Pankreatitis und Ileus wurden im Zusammenhang mit ACE-Hemmern beschrieben.

Sehr selten: Angioödem des Dünndarms

Leber- und Gallenerkrankungen

Einzelfälle von cholestatischer Gelbsucht und Hepatitis wurden im Zusammenhang mit ACE-Hemmern beschrieben.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich können allergische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermiolysis acuta toxica, psoriasisähnlicher Ausschlag, Alopezie auftreten.

Dies kann mit Fieber, Myalgie, Arthralgie, Eosinophilie und/oder erhöhten ANA-Titern einhergehen.

Selten tritt eine Hyperhidrosis auf.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich kann Myalgie auftreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Eine Niereninsuffizienz kann auftreten bzw. verstärkt werden. Über akutes Nierenversagen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich treten Miktionsstörungen auf.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsstörung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: peripheres Ödem und Brustschmerzen

Untersuchungen

Besonders beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz, einer schweren Herzinsuffizienz oder einer renovaskulären Hypertonie treten Erhöhungen des Blutharnstoffes und des Kreatinins auf, die nach Absetzen reversibel sind.

Bei einigen Patienten wurden über Erniedrigungen des Hämoglobins, des Hämatokrits, der Blutplättchen sowie der Leukozyten berichtet.

Erhöhungen von Leberenzymen und Bilirubin im Serum wurden ebenfalls berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome von Überdosierung sind schwere Hypotonie, Schock, Benommenheit, Bradykardie, Störungen im Elektrolythaushalt und Nierenversagen.

Nach Einnahme einer Überdosis sollte der Patient unter strenger Kontrolle gestellt und vorzugsweise in eine Intensivstation gebracht werden. Serum-Elektrolyte und Kreatinin sind häufig zu kontrollieren. Therapeutische Maßnahmen hängen von der Art und Schwere der Symptome ab. Wenn die Einnahme unmittelbar zuvor erfolgte, können resorptionsvermindernde Maßnahmen wie Magenspülung und Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat eingeleitet werden. Bei akutem Blutdruckabfall sollte der Patient in Schocklage gebracht werden; eine adäquate Anwendung von Volumenexpandern und/oder Behandlung mit Angiotensin II ist zu erwägen. Bradykardie oder ausgeprägte vagale Reaktionen sollten durch Verabreichung von Atropin behandelt werden. Die Anwendung eines Schrittmachers ist in Betracht zu ziehen. ACE-Hemmer sind dialysierbar, jedoch ist die Anwendung von high-flux-Polyacrylnitril-Membranen zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, ATC-Code: C09AA15

Die Wirksamkeit von Zofenil® bei Hypertonie und akutem Myokardinfarkt beruht in erster Linie auf der Hemmung des Plasmarenin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die ACE-Hemmung (Ki 0,4 nM in Kaninchenlunge für das Argininsalz von Zofenoprilat) führt zu verringertem Angiotensin II im Plasma, was wiederum zu verminderter vasopressorischer Aktivität und zu reduzierter Aldosteron-Sekretion führt. Obgleich letztgenannte Verringerung nicht groß ist, kann ein leichter Anstieg der Kaliumkonzentration sowie ein Natrium- und Flüssigkeitsverlust auftreten. Die Aufhebung der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion führt zu einer Erhöhung der Plasmarenin-Aktivität. Nach Gabe oraler Einzeldosen von 30 mg bzw. 60 mg Zofenopril-Calcium ist die Plasma-ACE-Aktivität nach 24 Stunden um 53,4 % bzw. um 74,4 % reduziert.

Die Hemmung von ACE führt zu einer erhöhten Aktivität des zirkulären und lokalen Kallikrein-Kinin-Systems, das zu einer peripheren Gefäßdilataion durch Aktivierung des Prostaglandinsystems beiträgt. Möglicherweise trägt dieser Mechanismus zur blutdrucksenkenden Wirkung von Zofenopril-Calcium bei und ist für einige Nebenwirkungen verantwortlich.

Bei Patienten mit Bluthochdruck führt die Verabreichung von Zofenil® im Liegen und Stehen gleichermaßen zu einer Reduzierung des Blutdruckes, ohne kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz. Der mittlere periphere Gefäßwiderstand nimmt nach Zofenil®-Gabe ab.

Bei einigen Patienten wird eine optimale Blutdrucksenkung erst nach einigen Wochen erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung bleibt während einer Langzeittherapie erhalten.

Plötzlicher Abbruch der Therapie geht nicht mit einem schnellen Anstieg des Blutdruckes einher. Derzeit gibt es keine Daten zur Wirkung von Zofenil® auf die Morbidität und Mortalität von Hypertonie-Patienten.

Ogleich die blutdrucksenkende Wirkung in allen untersuchten Rassen beobachtet wurde, haben schwarze Hypertoniepatienten (gewöhnlich eine niedrig-renin-hypertonische Population) eine niedrigere durchschnittliche Ansprechrate gegenüber einer ACE-Hemmer-Monotherapie als nicht-schwarze Patienten. Dieser Unterschied verschwindet, wenn zusätzlich ein Diuretikum verabreicht wird.

Die klinische Wirkung, die sich aus der frühen Anwendung von Zofenil® nach einem Myokardinfarkt ergibt, kann mit vielen weiteren Effekten verbunden sein. So kommt es zur Verminderung des Plasmaspiegels von Angiotensin II (auf diesem Weg wird der Vorgang des ventrikulären Remodelling begrenzt, der einen negativen Einfluß auf die Lebenserwartung des Infarktpatienten haben kann) und der Erhöhung der Plasma-/Gewebe-Konzentrationen von vasodilatierenden Substanzen des Prostaglandin-Kinin-Systems.

An 1556 Patienten mit anteriorem Myokardinfarkt, die keine thrombolytische Therapie erhalten hatten, wurde eine randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studie mit Zofenopril durchgeführt. Die Behandlung wurde innerhalb von 24 Stunden begonnen und über 6 Wochen fortgesetzt. Die Inzidenz für den primären kombinierten Parameter (schwere Herzinsuffizienz und/oder Tod innerhalb von 6 Wochen) wurde in der mit Zofenopril behandelten Gruppe verringert (Zofenopril 7,1 %, Placebo 10,6 %). Nach einem Jahr war die Überlebensrate in der Zofenopril-Gruppe höher.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zofenopril-Calcium ist ein Prodrug, da die aktive Komponente die aus der Thioester-Hydrolyse hervorgehende freie Thiol-Verbindung Zofenoprilat ist.

Resorption:

Zofenopril-Calcium wird nach oraler Gabe schnell und vollständig resorbiert und unterliegt einer nahezu vollständigen Umwandlung zu Zofenoprilat. Maximale Blutspiegel werden 1,5 Stunden nach Applikation erreicht. Die Einzeldosiskinetik verläuft im Dosisbereich von 10 – 80 mg Zofenopril-Calcium linear. Nach Verabreichung von 15 – 60 mg Zofenopril-Calcium über 3 Wochen trat keine Akkumulation auf. Nahrungsaufnahme verringert die Geschwindigkeit, aber nicht das Ausmaß der Resorption. Die AUCs von Zofenoprilat sind vor und nach Nahrungsaufnahme nahezu identisch.

Verteilung:

Circa 88 % der ex vivo gemessenen zirkulierenden Radioaktivität aus einer radioaktiv markierten Dosis Zofenopril-Calcium ist an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im steady state beträgt 96 Liter.

Biotransformation:

Acht Metaboliten, 76 % der Urinradioaktivität, wurden nach einer radioaktiv markierten Dosis Zofenopril-Calcium im menschlichen Urin identifiziert. Der Hauptmetabolit ist Zofenoprilat (22 %), der anschließend über verschiedene Stoffwechselwege, einschließlich Glukuronid-Konjugation (17 %), Zyklisierung und Glukuronid-Konjugation (13 %), Zystein-Konjugation (9 %) und S-Methylierung der Thiolgruppe (8 %) metabolisiert wird. Zofenoprilat hat eine Halbwertszeit von 5,5 h; die Gesamtkörper-Clearance nach oraler Einnahme von Zofenopril-Calcium beträgt 1300 ml/min.

Elimination:

Intravenös verabreichtes radioaktiv markiertes Zofenoprilat wird zu 76 % im Urin und zu 16 % mit den Faeces ausgeschieden, während oral verabreichtes radioaktiv markiertes Zofenopril-Calcium zu 69 % mit dem Urin und zu 26 % mit den Faeces ausgeschieden wird, was auf zwei Eliminationswege (Niere und Leber) hinweist.

Pharmakokinetik bei älteren Menschen:

Bei älteren Menschen mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pharmakokinetik bei Nierenfunktionsstörungen:

Ein Vergleich wichtiger pharmakokinetischer Parameter von Zofenoprilat ergab, daß nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Zofenopril-Calcium Patienten mit leichter Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance zwischen 45 und 90 ml/min) Zofenopril aus dem Körper ebenschnell eliminieren wie Patienten mit normaler Kreatinin-Clearance (> 90 ml/min).

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenschädigung (7 – 44 ml/min) ist die Ausscheidungsrate auf etwa 50 % des Normalwertes reduziert. Daraus ergibt sich, daß diesen Patienten die Hälfte der gewöhnlichen Anfangsdosis Zofenil® verabreicht werden sollte.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung mit Hämo- bzw. Peritonealdialyse ist die Ausscheidungsrate auf 25 % reduziert. Daraus resultiert, daß diese Patienten ein Viertel der üblichen Anfangsdosis Zofenil® erhalten sollten.

Pharmakokinetik bei Leberfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit leichten bis mittleren Leberfunktionsstörungen, denen Einzeldosen von radioaktiv markiertem Zofenopril-Calcium gegeben wurden, stimmten c_{max}- und t_{max}-Werte für Zofenoprilat mit denen normaler Probanden überein. Jedoch lagen die AUC-Werte bei Zirrhose-Patienten doppelt so hoch wie bei normalen Probanden, so daß Patienten mit leichten bis mittleren Leberfunktionsstörungen die Hälfte der gewöhnlichen Anfangsdosis Zofenil® gegeben werden sollte.

Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Zofenopril oder Zofenoprilat vor; aus diesem Grunde ist Zofenopril bei diesen Patienten kontraindiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung, die an drei Säugetierarten durchgeführt wurden, traten vor allem die für ACE-Hemmer typischen Wirkungen auf. Dazu gehören ein Abfall der Erythrozyten-Parameter, eine Erhöhung von Harnstoffstickstoff im Serum, eine Verringerung des Herzgewichtes und eine Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen. Diese Veränderungen wurden bei Dosen beobachtet, die weit über den für den Menschen empfohlenen Maximaldosen liegen. In einer Toxizitätsstudie am Hund traten nach wiederholter oraler Gabe in hohen Dosisbereichen speziesspezifische immunologisch vermittelte Blutdyskrasien auf.

In einer einjährigen oralen Studie zur chronischen Toxizität bei Affen konnte keine signifikante Veränderung der Cytochrom-P450-Enzymaktivität festgestellt werden.

In Reproduktionstoxizitäts-Studien verursachte Zofenopril eine dosisabhängige Verminderung der Wachstumsrate bei der Nachkommenschaft sowie Nephrotoxizität und verminderte postnatale Lebensfähigkeit bei Dosen von 90 und 270 mg/kg in der F1-Generation. Die Behandlung mit Zofenopril während der Schwangerschaft führte zu fetalen Entwicklungsstörungen bei der Nachkommenschaft der Ratte und ebenso zur embryonalen und fetalen Toxizität beim Kaninchen, allerdings ausschließlich bei maternal toxischen Dosen.

Genotoxizitätsstudien zeigten, daß Zofenopril weder mutagen noch klastogen ist.

An Mäusen und Ratten durchgeführte Kanzerogenitätsstudien ergaben keinen Hinweis auf Kanzerogenität. Ein vermehrtes Auftreten von Hodenatrophie kam nur in der Studie bei der Maus vor. Die klinische Signifikanz ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Hülle: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVDC/PVC/Aluminium oder Aclar/Aluminium,).

Zofenil® 7,5 mg:

Originalpackungen mit 30 Filmtabletten (N1)

Originalpackungen mit 50 Filmtabletten (N2)

Originalpackungen mit 100 Filmtabletten (N3)

Klinikpackungen mit 50 Filmtabletten

Zofenil® 15 mg:

Originalpackungen mit 30 Filmtabletten (N1)
Originalpackungen mit 50 Filmtabletten (N2)
Originalpackungen mit 100 Filmtabletten (N3)
Klinikpackungen mit 50 Filmtabletten

Zofenil® 30 mg:

Originalpackungen mit 30 Filmtabletten (N1)
Originalpackungen mit 50 Filmtabletten (N2)
Originalpackungen mit 100 Filmtabletten (N3)
Klinikpackungen mit 50 Filmtabletten

Zofenil® 60 mg:

Originalpackungen mit 28 Filmtabletten (N1)
Originalpackungen mit 30 Filmtabletten (N1)
Originalpackungen mit 50 Filmtabletten (N2)
Originalpackungen mit 100 Filmtabletten (N3)
Klinikpackungen mit 50 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin, Deutschland
Telefon: (030) 67 07 - 0 (Zentrale)
Telefax: (030) 67 07 - 21 20
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Zofenil® 7,5 mg: 45020.00.00
Zofenil® 15 mg: 45020.01.00
Zofenil® 30 mg: 45020.02.00
Zofenil® 60 mg: 45020.03.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

13.04.1999/ 30.07.2008

10. STAND DER INFORMATION

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

